Editor
CĂTĂLINA ARSENESCU GEORGESCU

COMPENDIU DE MEDICINĂ INTERNĂ

Editura „Gr. T. Popa", U.M.F. Iaşi
2014

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
CĂTĂLINA; ARSENESCU GEORGESCU
Compendiu de medicină internă / Cătălina Arsenescu Georgescu (ed.). - Iaşi : Editura Gr.T. Popa, 2014
Bibliogr.
ISBN 978-606-544-287-0

Referenți ştiințifici:
Prof. univ. dr. Irina Draga CĂRUNTU- U.M.F. „Grigore T. Popa“ Iaşi
Prof. univ. dr. Gabriel UNGUREANU - U.M.F. „Grigore T. Popa“ Iaşi

Coperta: **Marius Atanasiu**

Tehnoredactare computerizată: **ing. Sorin Popescu**

Editura „ Gr. T. Popa”
Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi
Str. Universității nr. 16

Editura „Gr. T. Popa”este acreditată de CNCSIS - Consiliul Național al Cercetării Ştiințifice din Învățământul Superior

Tiparul executat la Tipografia Universității de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
str. Universității nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 301678

In memoriam,
Prof. Dr. George I.M. GEORGESCU, doctor honoris causa

”Înțelept e acela care ştie din experiența altuia”
Euripides

AUTORII
(în ordine alfabetică)



COORDONATOR, EDITOR

Prof. Univ. Dr. Cătălina Arsenescu Georgescu

Şef Disciplină Cardiologie Medicală

AUTORI:

Prof. Univ. Dr.
Cătălina Arsenescu Georgescu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Conf. Dr. Ioana Dana Alexa
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de geriatrie, Spitalul clinic ”Dr. C.I. Parhon”, Iaşi

Conf. Dr. Valentin Ambăruş
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a III-a medicală, Spitalul clinic județean de urgențe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Drd. Larisa Anghel
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Şerban Ardeleanu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de nefrologie, Spitalul clinic ”Dr. C.I. Parhon”, Iaşi

Şef Lucrări Dr. Viviana Aursulesei
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, Spitalul clinic județean de urgențe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Mircea Ovanez Balasanian
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Codruța Minerva Bădescu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a III-a medicală, Spitalul clinic județean de urgențe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Cristina Bologa
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a II-a medicală, Spitalul clinic județean de urgențe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Şef Lucrări Dr. Irina Iuliana Costache
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Alexandru Cozma
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Mariana Floria
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a III-a medicală, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Drd. Eugen Gazzi
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a II-a medicală, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Drd. Anca Elena Găitan
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Dan Iliescu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Conf. Univ. Dr. Simona Daniela Ionescu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a III-a medicală, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Şef Lucrări Dr. Cătălina Lionte
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a II-a medicală, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Şef Lucrări Dr. Laurenţiu Vladimir Lucaci
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Şef Lucrări Dr. Liviu Macovei
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Anca Ouatu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a III-a medicală, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Conf. Dr. Antoniu Petriş
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Ovidiu Rusalim Petriş
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a II-a medicală, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist Univ. Dr. Gabriela Puha
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a II-a medicală, Spitalul clinic judeţean de urgenţe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Carmen Elena Pleşoianu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Cristina Prisacariu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Rodica Radu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Şef Lucrări Dr. Ciprian Rezuş
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a III-a medicală, Spitalul clinic județean de urgențe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Radu Andy Sascău
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Şef Lucrări Dr. Cristian Stătescu
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Delia Lidia Şalaru
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica de cardiologie, I.B.C.V. ”Prof. George I.M. GEORGESCU”, Iaşi

Prof. Univ. Dr. Laurențiu Şorodoc
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a II-a medicală, Spitalul clinic județean de urgențe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Victorița Şorodoc
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a II-a medicală, Spitalul clinic județean de urgențe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

Asist. Univ. Dr. Daniela Maria Tănase
U.M.F. ”Gr.T.Popa”, Iaşi
Clinica a III-a medicală, Spitalul clinic județean de urgențe ”Sf. Spiridon”, Iaşi

CUPRINS

CAPITOLUL I

APARATUL RESPIRATOR

ASTMUL BRONŞIC

CONSIDERAȚII GENERALE

Deşi nu se pot face afirmații documentate asupra morbi-mortalității acestei boli se estimează că în prezent cel puțin 300 milioane de persoane sunt afectate, şi se produce o creştere reală a prevalenței, în continuare, în special în țările dezvoltate. Unele statistici apreciază frecvența bolii la 5% din populația generală, iar debutul poate fi dominant în copilarie sau la adultul tânăr, dar şi la vârstnici. În 2006, în Franța erau estimate 6,7% persoane afectate şi dintre acestea 1 din 10 cazuri se datorau factorilor profesionali. Ca urmare a importanței problemei de sănătate publică pe care o reprezintă astmul bronşic şi a costurilor sociale şi personale pe care le implică s-a inițiat în 1993 un for de coordonare a eforturilor profesionale privind prevenția şi managementul astmului bronşic, cunoscut sub denumirea GINA (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA) primul raport fiind publicat în 1995 şi ultima actualizare fiind publicată în 2014.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Astmul bronşic este definit ca o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene, caracterizată prin hiperreactivitate traheo-bronşică la factori iritativi variați, care induc o îngustare difuză a calibrului, variabilă spontan sau terapeutic.

Termenii definiției au la ora actuală o bună documentare ştiințifică şi numai în ansamblu permit formularea diagnosticului de astm bronşic. Componentele definiției pot fi regăsite şi în alte tipuri de patologie, ceea ce exprimă confuzia existentă uneori în delimitarea bolii.

Cel mai util element de delimitare a astmului bronşic în raport cu alte boli cu caractere asemănătoare este reprezentat de variabilitatea rapidă, importantă, spontană sau terapeutică a calibrului căilor respiratorii.

Se întrunesc mai multe categorii de factori care determină apariția bolii sau exacerbarea acesteia.

I. Factorii predispozanți:

1. Atopia, cauza astmului bronşic alergic, este reprezentată de existența unei anomalii genetice care condiționează dezvoltarea unor populații limfocitare T care vor determină apariția de clone limfocitare B secretoare de IgE specifice pentru diverşi alergeni, şi care vor acoperi suprafața mastocitelor şi bazofilelor, determinând declanşarea reacției inflamatorii la contactul cu alergenul. Se apreciază că atopia este prezentă la aproximativ 30% din populație, dar nu condiționează evoluția spre astm, putând exista şi alte forme de manifestare: rinita alergică, dermatita atopică, urticarie. Conform definiției, se poate preciza că există şi forme de astm care evoluează la persoane fără atopie.

2. Modificări genetice, cu transmitere poligenică, incompletă, situate pe locusuri genice şi pe gene candidate, care particularizează reacțiile receptorilor β2 adrenergici, receptorilor corticosteroizi, ale citokinelor pro inflamatorii şi ale LTC4 sintetazei, determinând particularități ale bronhomotricității şi ale procesului inflamator.

II. Factorii cauzali:

1. Aeroalergenii inhalatori: reprezintă cauza cea mai frecventă de stimulare a clonelor limfocitare T anormale, condiționând producția de IgE.

a. alergenii de interior (domestici), dintre care cei mai cunoscuți sunt: acarienii domestici (Dermatophagoides Pteronissymus-Romania), alergeni animali (proveniți din secreții şi excreții) de la pisică, rozătoare, mai puțin câine, alergenii gândacilor şi fungi.

b. alergenii de exterior: cel mai frecvent implicați sunt alergenii din polenuri (aceasta determină simptomele sezoniere) şi fungi (ca Alternaria şi Cladosporium) prezenți mai mult toamna.

2. Sensibilizanții profesionali: determină simptomele după expunerea la substanța incriminată şi sunt reproductibile, putând dispărea la încetarea expunerii. Pentru unii alergeni ar putea fi discutată baza atopică, iar lista acestora, precum şi a profesiilor în care se întâlnesc este variată şi amplă, întâlnită în toată patologia aparatului respirator, dar cu consecințe dintre cele mai diferite.

3. Aspirina şi antiinflamatoarele nesteroidiene

Se apreciază că 3% dintre astmatici prezintă sensibilizare la aspirină, astmul se asociază frecvent cu polipoza nazosinusală şi determină o evoluție

mai severă. Există reactivitate incrucişată între diversele AINS, dar coxibiii (inhibitori de ciclooxigenază 2) dau rar astfel de reacţii.

4. Efortul fizic şi hiperventilaţia determină răcirea şi modificarea osmolarităţii fluidelor secretorii ale peretelui bronşic, cu iritaţie vagală exacerbată şi reproductibilă în aceleaşi condiţii.

5. Aditivi alimentari: mai ales dioxidul de sulf şi sulfiţii, coloranţi alimentari sau alte componente, pot determina crize de astm.

III. Factorii adjuvanţi:

S-au incriminat: poluarea tabagică activă sau pasivă, poluanţi aerieni toxici în zonele intens urbanizate (oxizi de azot, de sulf şi monoxid de carbon) poluanţi rezultaţi din încălzirea locuinţelor cu gaz metan sau lemn (oxizi de azot, de carbon şi sulf şi formaldehidă).

IV. Factorii de risc pentru declanşarea sau exacerbarea astmului; cu excepţia factorilor cauzali, pot surveni circumstanţe declanşatoare, care necesită identificare şi înlaturare. Mai frecvent se întâlnesc: infecţiile respiratorii, modificările atmosferice (temperaturi joase, umiditate crescută, furtună) administrarea de medicamente betablocante (inclusiv în preparate de uz oftalmic), rinosinuzitele cronice, polipoza nazosinusală, refluxul gastroesofagian, stresul (sistemul nervos vegetativ de control al bronhomotricităţii este la rândul său controlat de sistemul nervos central), modificări endocrine de pubertate, premenstruale sau de sarcină.

PATOGENIE

Definiţia bolii indică astmul ca fiind o boală inflamatorie cronică. O ordine logică a evoluţiei elementelor constitutive ale astmului poziţionează intervenţia factorilor declanşatori astfel:

1. acţiune asupra unor indivizi posesori de anomalii genetice care predispun la apariţia bolii.

2. răspunsul constă în producerea unei inflamaţii acute cu reacţie bronhomotorie hiperkinetică mediată vagal direct sau ca urmare a produselor eliberate de activarea rapidă şi degranularea mastocitară: eliberarea de histamină determină bronhoconstricţie, vasodilataţie şi hipersecreţie. Eliberarea de citokine preformate (IL4, IL5, IL6 şi GM-CSF) iniţiază recrutarea şi activarea de limfocite Th2 (care amplifică reacţia) şi eozinofile şi sintetizează mediatori

lipidici care prin fosfolipaza A2 eliberează acidul arahidonic substratul producției de eicosanoizi mastocilari şi a cisteinil-leucotrienelor. Toate reacțiile determină bronhoconstricție, vasodilatație şi hipersecreție de mucus. La 6-9 ore de la reacția precoce inflamatorie, se constituie aspectul inflamator tipic al reacției declanşate de citokinele mastocitare constând în recrutare şi activare importantă de limfocite, eozinofile, bazofile, neutrofile cu predominență limfocitară şi eozinofilică. Eliberarea de noi citokine de către celulele activate amplifică fenomenul inflamator şi hiperreactivitatea bronşică.

3. inflamația cronică a căilor aeriene, prezentă în toate formele de astm, condiționează prin severitate evoluția bolii, este cu caracter difuz, în toată zona de ventilație şi chiar în alveole, este urmarea permanentizării inflamației acute prin eliberarea de leucotriene şi are ca particularitate hipereozinofilia. Eozinofilele particularizează consecințele inflamației astmatice prin hiperproducția de proteine toxice, necrozante tisulare (proteina bazică majoră, proteina cationică eozinofilică, peroxidaza eozinofilică şi neuropeptidaza eozinofilică) prin eliberarea de radicali liberi de oxigen, cisteinil leucotriene şi factori de creştere fibrogenici. Consecințele sunt exprimate prin leziuni ale epiteliului traheobronşic ale peretelui în ansamblu cu dezvoltarea fibrozelor cicatriceale.

Particular față de inflamația cronică a bronşitei cronice, în astmul bronşic domină populația limfocitară TCD4 helper față de CD8, iar leucotrienele sintetizate în exces determină amplificare şi între tinere a bronhoconstricției, vasodilatației, hipersecreției de mucus, a hiperreactivității căilor respiratorii, recrutare de noi eozinofile şi hiperplazie cu hipertrofie a musculaturii netede.

4. remodelarea căilor aeriene este rezultatul modificărilor produse de procesul inflamator cronic şi se amplifică în timp, dacă astmul nu este bine controlat terapeutic, determinând aspectul anatomopatologic.

Structura peretelui traheobronşic se remodelează prezentând ca particularități:

- hipertrofia şi hiperplazia musculaturii netede
- hipertrofia glandelor secretorii de mucus (dar nu comparabil cu modificările din bronşita cronică)
- colagenizarea pereților, în special sub membrana bazală
- vasodilatație±hipervascularizație subepitelială, cu exudație tisulară

- infiltrat inflamator în structura pereților bronşici, cu dominanță eozinofilică şi limfocitară.

Modificările cronice ample sunt responsabile de constituirea caracterului obstructiv cronic, în evoluția bolii pe acest teren aparând noi episoade reversibile.

Ca urmare a remodelării peretelui traheobronşic, prin procesul inflamator cronic, se produce constituirea unui sindrom obstructiv cu evoluție mai mult sau mai puțin rapidă spre modificarea debitelor expiratorii, în funcție de tratamentul inițiat. Particularitatea, în raport cu alte tipuri de patologie obstructivă cronică, este determinată de existența variabilității obstrucției prin componenta de hiperreactivitate traheo-bronşică, cu reversibilitatea posibil spontan sau sub bronhodilatatoare. Această dinamică a calibrului căilor respiratorii se poate obține la stimuli variați (metacolină, histamine, adenozină) la concentrații inhalatorii sub un nivel prag (ex: VEMS scade peste 20% la concentrație de metacolină sub 8mg/ml), mecanismul fiind incomplet cunoscut. În timp se constituie un fond cronic de hiperinflație, cu creşterea volumului rezidual şi scăderea capacității vitale. Obstrucția căilor aeriene perturbă ventilația şi ca urmare raportul ventilație/perfuzie cu posibilitatea apariției hipoxemiei. În obstrucțiile severe se poate produce sindromul de hipoventilație alveolară, în care presiunea O2 alveolar scade sub 70 mmHg declanşând hipertensiunea arterială pulmonară (prin reflex von Euler-Liljes trand) şi modificarea presiunii arteriale a gazelor sanguine cu Pa O2 sub normal (90±5 mmHg), Pa CO2 peste valori normale(40±2 mmHg) şi scaderea ph sg (N=7,4±0,02). Deoarece stările obstructive severe sunt pasagere, reversibilitatea permite diagnosticul diferențial cu bronşita cronică obstructivă, iar semnele de supraîncărcare ale cordului drept dispar, deci comportamentul este dominant de tip cord pulmonar acut, rar şi numai în forme grave de astm, putându-se realiza, cu mijloacele terapeutice actuale, aspectul de cord pulmonar cronic. Ca urmare, în astmul bronşic, cu crize pasagere de sindrom de hipoventilație alveolară, nu se inițiază mijloacele compensatorii întâlnite în bronşita cronică obstructivă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de astm bronşic îi sunt necesare etape de rezolvare ale unor componente cu importanță în afirmarea prezenței bolii, ale severității acesteia, ale circumstanțelor de producere sau agravare, eventual disocierea de aspecte patologice asemănătoare.

a. Clinic

Diagnosticul pozitiv clinic se bazează fie pe o anamneză minuțioasă la pacientul prezentat la consultație între crize, fie pe observația directă a evoluției crizei la pacientul în discuție. Simptomele cele mai frecvente sunt reprezentate de:

- dispneea inspiro expiratorie, cu caracter brusc instalat, obstructivă, care determină starea de panică

- wheezing-ul (respirația şuierătoare, predominant expiratorie), se aude cu diferite tonalități

- senzația de constricție toracică (opresiune toracică) însoțeşte traheobronhoconstricția şi poate crea dificultăți de diferențiere de angina pectorală

- tusea, inițial seacă, chinuitoare, spre sfârşitul crizei permite eliminarea unor cantități mici de spută cu aspect "perlat" (mici grămăjoare translucide de mulaje bronşice ale secrețiilor) sau chiar purulent sau hemoptoic (rezultat al inflamației şi/sau al infiltrației tisulare cu eozinofile necrozante)

La examenul obiectiv al pacientului se remarcă anxietatea, toracele hiperinflat, hipersonor cu ascultație dominată de sibilante prin bronhoconstricție şi mai puțin ronflante (prin hipersecreție).

De menționat că simptomele pot fi prezente în proporție variabilă, de intensitate variabilă la acelaşi pacient şi cu revesibilitate variabilă ca timp, spontan sau sub tratament. Declanşarea poate fi produsă de expunerea la factori cauzali sau declanşatori, care trebuie analizați şi evitați. Simptomele pot fi recurente, la câteva zile sau în cursul unei zile, pot fi diurne sau nocturne. Cele dominante nocturne, produse spre dimineață, au substrat inflamator cronic important şi determină exacerbarea iritației vagale. În formele severe de astm, cu dispnee continuă, se pot produce exacerbări variabile, caracteristice bolii. În literatură se discută 2 entități cu semnificație de gravitate:

1. astmul bronşic instabil; poate surveni oricând, în orice stadiu de evoluție al bolii şi are ca particularitate de exprimare următoarele criterii:

- creşterea frecvenței crizelor, posibil pluricotidiene
- sensibilitate mai mică a crizelor la bronhodilatatoarele obişnuite
- variații diurne mari ale obstrucției bronşice, cu PEF$\geq$30%
- agravare în zori a obstrucției

- agravare progresivă a obstrucției apreciată prin măsurarea PEF

- creşterea progresivă a consumului de β2agonişti chiar dacă pacientul nu se alertează şi işi continuă activitatea

2. astmul supraacut; se poate declanşa brusc, cu evoluție spre asfixie, mai ales la sexul masculin, sub 30 ani şi cu funcție respiratorie puțin afectată anterior. Factorul declanşator poate fi stresul, o expunere alergenică importantă, administrarea de AINS, rar o infecție respiratorie

Semnele de gravitate care trebuie monitorizate în evoluția astmului sunt reprezentate de:

- semne respiratorii: polipnee peste 30/min, dificultate în vorbire şi la tuse (tusea are o componentă expiratorie), cianoză, torace hiperinflat, dar cu tăacere ascultatorie, deşi musculatura respiratorie este vizibil suprasolicitată

- semne hemodinamice: tahicardie > 120/min, posibil puls şi TA paradoxale

- semne neuropsihice: anxietate, agitație,comă

- semne biologice: $PaCO_2 \geq 40$ mmHg cu PaO_2 scăzută

Ventilația asistată a pacientului se impune când survin: tulburări de conştiență până la comă, perturbarea dinamicii ventilatorii cu aspect paradoxal, cu pauze şi oprire şi hipercapnie cu Pa $CO_2 \geq 50$ mmHg.

b. Explorări praclinice

Spirometria este necesară pentru evaluarea prezenței bolii, a severității, a evoluției şi a răspunsului terapeutic.

Sindromul obstructiv al astmului bronşic este definit prin:

- modificarea indicelui de permeabilitate bronşică Tiffeneau = raportul Volum Expirator Maxim în prima secundă / Capacitatea Vitală Forțată X 100, care scade sub 70% (chiar dacă CVF se poate menține normală sau scade, VEMS fiind scăzut discordant şi variabil). Capacitatea Pulmonară Totală poate fi normală sau scade, dar Volumele Reziduale cresc.

Reversibilitatea obstrucției, componenta diagnostică, se obiectivează, de obicei, prin administrarea unui β2 agonist inhalator, cu durată scurtă de acțiune. În formele obstructive severe, aparent cu obstrucție fixa, probele se pot efectua sub tratament cu corticosteroizi orali (0,5mg/kg corp/zi) 7-14 zile. Scăderea VEMS şi variabilitatea obstrucției constituie criterii de clasificare a severității astmului.

La pacienții asimptomatici, hiperreactivitatea traheobronşică se testează cu bronhoconstrictoare ca metacolina sau histamine, ținând cont că poate fi prezentă şi în alte situații decât astmul (ex spasmofilia).

Un parametru util şi uşor de folosit în aprecierea obstrucției dinamice este PEF (peak expiratory flow = debitul expirator instantaneu de vârf). Se realizează cu un dispozitiv portabil numit peakflowmetru şi permite monitorizarea pacientului în spital sau la domiciliu.

Variabilitatea zilnică a PEF peste 20% este în favoarea diagnosticului de astm şi se calculează după formula: PEFmax-PEFmin/PEFmax+PEFmin/2

Radiografia toracică este necesară mai ales la prima evaluare pentru a obiectiva comorbidități posibil agravante sau pentru a exclude alte cauze de obstrucție.

Consultul ORL este necesar pentru aprecierea existenței polipozelor sau sinuzitelor, poate evidenția o rinită atrofică alergică sau alte cauze de obstrucție.

Explorarea radiologica digestiva poate evidenția prezența unui reflux gastroesofagian, care însoțește frecvent astmul sau care poate determina probleme de diagnostic diferențial pentru simptomele tusive nocturne.

Explorarea alergologică confirmă existența sensibilizării la un alergen şi se poate realiza prin testare cutanata (prick test) sau prin determinarea serologică a IgE specifice (RAST).

Alte explorări utile sunt şi:

- **analiza sputei**: pentru astmul bronşic alergic tipic, sputa este bogată în eozinofile şi produse de degradare ale acestora: cristale Charcot-Leyden, spirale Curschmann, precum şi detritusuri proteice celulare (corpii Creola). În caz de suprainfecție se vor evidenția germenii patogeni responsabili de agravare;

- **sângele periferic**: în astmul bronşic alergic se evidențiază hipereozinofilie şi exces de IgE (cu posibilități de măsurare cantitativă, dar şi calitativă);

- **presiunea arterială a gazelor sanguine** este criteriu de monitorizare şi/sau terapie în stările astmatice grave;

- **explorarea cardiacă**: în stările grave obiectivează prin ECG tahicardie şi/sau modificările reversibile ale unui cord pulmonar acut exprimate prin aspect S mare în DI, unda Q mare în D III, cu unde T negative în DIII,V1, V2,V3 şi tulburări de conducere pe ramul drept.

La orice pacient astmatic, posibilitatea unor comorbidități cardiace creşte cu vârsta şi trebuie evaluate şi tratate

CLASIFICARE

Simptomele clinice şi explorările efectuate înainte de tratament clasifică astmul bronşic în următoarele trepte de severitate:

1. Stadiul 1: astm intermitent
- simptome intermitente < 1 pe săptămână
- exacerbări severe de la câteva ore la câteva zile, posibile
- simptome nocturne < 2 pe lună
- între crize este asimptomatic cu funcție respiratorie normală
- VEMS şi PEF ≥ 80% din valorile teoretice, cu variabilitate < 20%

2. Stadiul 2: astm persistent uşor:
- simptome > 1 data pe săptămână, dar < 1 dată pe zi
- exacerbări care pot influența activitatea şi somnul
- simptome de astm nocturn > 2 ori pe lună
- VEMS sau PEF ≥ 80% din teoretic, cu variabilitate 20-30%

3. Stadiul 3: astmul persistent moderat:
- simptome cotidiene
- exacerbări care pot influența activitatea şi somnul
- simptome de astm nocturn >1 dată pe săptămână
- necesar de utilizare zilnică de beta 2 agonişti inhalatori cu durată scurtă de acțiune
-VEMS sau PEF între 60-80% din teoretic cu variabilitate >30%

4. Stadiul 4: astm persistent sever:
- simptome permanente de dispnee obstructivă
- exacerbări frecvente
- simptome nocturne frecvent
- activități fizice limitate
- VEMS sau PEF<60% din teoretic cu variabilitate >30%

Diagnostic diferențial

Cele mai importante probleme de diagnostic diferențial se pun cu patologia obstructivă:

- **bronşita cronică obstructivă**: are dovada evoluției cronice cu simptome dominante de tip hipersecretor (tuse cu expectorație abundentă, ascultator pulmonar ronflante) şi nu prezintă variabilitate dinamică a obstrucției;

- **bronşiectaziile**: produc disfuncție ventilatorie mixtă, fără variabilitate şi tusea cu expectorație abundentă, purulentă, tranşează diagnosticul, chiar în absența unor investigații imagistice;

- **aspirația de corpi străini**: determină obstrucție brusc instalată, fixă, cu dezvoltarea atelectaziei în zona subiacenta bronşiei obstruate;

- **laringitele acute sau cronice**: determină disfuncție inspiro-expiratorie, cu dispnee dar examenul ORL este sugestiv;

- **cancerul bronhopulmonar**: dezvoltă obstrucție pulmonară, lobară sau segmentară, cu localizarea simptomelor şi modificărilor la examenul clinic, de obicei pe teren bronşitic, iar explorarea radiologică şi endoscopia bronşică diferențiază diagnosticul;

- **tromboembolismul pulmonar**: în episoadele tromboembolice severe sau medii pot apărea simptome clinice similare crizei de astm, dar survin în context clinic sugestiv tromboemboligen, pot apare hemoptizii, biologic există markeri specifici şi explorarea scintigrafică pulmonară de perfuzie obiectivează cauza obstrucției tranzitorii a căilor respiratorii determinate de patogenia obstrucției vasculare pulmonare.

Pentru celelalte simptome astmatice, diagnosticul diferențial se poate face cu:

- **tusea cronică** determinată de alte cauze, în special din patologia ORL sau chiar ca efect secundar al unei medicații (ex inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei);

- **refluxul gastroesofagian**; însoțeşte frecvent astmul bronşic, dar izolat, poate determina crize tusive nocturne;

- **insuficiența cardiacă**: asociază dispneea, dar fără componenta obstructivă dinamică, şi, posibil, tusea iritativă. Explorarea cordului delimitează diagnosticul şi este necesar să se țină cont ca la pacienții vârstnici patologia poate fi intricată şi necesită particularizări diagnostice şi terapeutice;

- **sindroamele hipereozinofilice**, indiferent de etiologie, pot evolua cu infiltrate pulmonare labile, cu poliserozite şi simptome respiratorii, inclusiv hemoptizii;

- **colagenoze**: vascularita Churg-Strauss determină simptome dispneizante de tip astmatic, dar în cadrul unor atingeri vasculare sistemice şi cu modificări radiologice pulmonare infiltrative difuze;

- **hiperventilația** anxioasă, spasmofilică sau metabolică (acidoza renală, diabetică sau toxică) nu se însoțeşte de perturbarea timpilor respiratori ca în astm şi ascultator pulmonar nu există modificări.

Complicații

Prin evoluție, astmul bronşic poate determina, aşa cum s-a menționat, exacerbări severe cu necesar terapeutic particular. În cursul acestor exacerbări se pot constitui episoade de cord pulmonar acut, reversibile terapeutic. O complicație rară, dar posibil mortală este instalarea unui pneumotorax secundar hiperinflației severe pulmonare. Terapia actuală face mai puțin probabilă evoluția astmului spre cord pulmonar cronic, iar în aceste circumstanțe este greu de diferențiat, chiar anamnestic, de evoluția unei bronşite cronice obstructive. Se recunoaşte faptul că este posibil ca la vârste avansate, astmul bronşic să coexiste cu bronşita cronică obstructivă. Diagnosticul diferențial sau de departajare al entităților este dificil şi mai puțin important linia terapeutică acoperind ambele situații. În astmul bronşic atopic s-a semnalat posibilitatea ca hipereozinofilia să determine apariția de hemoptizii sau chiar pleurezii cu eozinofile. Medicația folosită în astmul bronşic poate determina complicații mai ales la supradozaj, după cum se va semnala la capitolul terapia astmului. Decesul în formele severe este mai rar semnalat şi se produce în special la extreme de vârstă. Pentru persoanele cu comorbidități, în special cardiovasculare, crizele de astm pot fi imprevizibile ca severitate şi evolutie.

PROGNOSTIC

Mijloacele terapeutice actuale acoperă toate modificările patogenice ale astmului bronşic, cu excepția celor genetice, ceea ce permite exprimarea unui optimism mai bine justificat privind evoluția bolii, impactul acesteia asupra persoanei şi a societății. Chiar în aceste condiții este bine să se țină cont de faptul că există chiar la aceeaşi persoană o componentă imprevizibilă, cu posibile modificări bruşte ale simptomelor, ale gravității crizelor şi ale consecințelor prognostice. În Franța, în anul 2006, când prevalența a fost considerate a fi

6,7%, s-au înregistrat 1038 decese prin astm bronşic, din care 64 cazuri la persoane sub 45 ani.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul astmului bronşic cuprinde mai multe aspecte practice, putând fi discutate ca şi la alte patologii posibilități profilactice şi terapia propriu-zisă privind intervenția la toate etapele cunsocute ca fiind perturbate.

a. Non farmacologică

1. Profilaxia primară, constând în inițierea măsurilor aplicate pentru reducerea riscului de apariție a bolii la populația generală şi în special la cei cu risc crescut, din familii cu astm bronşic. Pot fi utile măsurile:

- întreruperea fumatului în timpul sarcinii sau a fumatului în prezența copiilor mici- s-a afirmat o mai bună protecție a copiilor alăptați la sân, mai ales la famiile de atopici

- nu se recomandă evitarea alergenilor alimentari a căror acțiune nu a fost dovedită în timpul sarcinii, pentru a nu produce carențe alimentare
- nu este utilă evitarea vaccinarilor din perioada copilăriei la copii din familiile cu risc
- ar putea fi utile, dar fără dovezi ferme unele măsuri ca:
    - evitarea expunerii la aeroalergeni la sugari şi copii mici
    - folosirea unor formule de lapte praf pe bază de soia
    - stategii de diversificare a alimentației sugarilor în familii cu risc
    - folosirea de probiotice în timpul sarcinii
    - imunoterapia cu alergene polenice la copii cu rinita alergică

2. Profilaxia simptomelor şi exacerbărilor astmului presupune o identificare bună a factorului declanşator sau responsabil de exacerbare cu inițierea unor măsuri adecvate de evitare sau înlăturarea acestuia.

Pentru profilaxia expunerii la aeroalergenii domestici se recomandă:

- utilizarea de materiale textile impermeabile pentru lenjerie şi obiectele moi din încăperile de locuit ale pacienților alergici la acarieni
- spălarea lenjeriei la temperaturi înalte
- reducerea umidității din încăperi sub 50% (valabil pentru acarieni şi mucegaiuri)
- îndepărtarea obiectelor ce acumulează praful, inclusiv a jucăriilor

- curățarea pereților de mucegai
- folosire de aspiratoare cu filtre duble sau cu apă
- îndepartarea animalelor de casă, deratizare, dezinsecție
- menținerea spațiilor de locuit închise în perioadele cu concentrație mare de aeroalergeni de exterior (polen)
- evitarea fumatului
- evitarea eforturilor de către astmatici în perioadele reci şi uscate sau cu poluare intensă (ex: ceață, vânt, praf)
- evitarea aditivilor alimentari dovediți a fi implicați (ex: sulfiții)
- evitarea AINS la cei cu intoleranță
- imunizările antigripale sau antipneumococice nu agravează astmul, dar eficiența poate fi diminuată de corticoterapie
- reducerea greutății corporale este utilă la toți astmaticii supraponderali
- se recomandă tratamentul corect ORL al rinosinuzitelor şi polipilor.

Imunoterapia poate fi utilă la pacienții cu senzibilizare dovedită la un aeroalergen prin teste cutanate pozitive, dar numai sub supravegherea unui specialist în domeniu şi folosind extracte alergenice standardizate. Eficiența este maximă la pacienții cu monosensibilizare şi se pot folosi metode de aplicare subcutanată, iar în unele țări şi aplicare sublinguală.

b. Farmacologică

Aceasta cuprinde medicația de control a astmului bronşic administrată zilnic şi pe termen nelimitat, pentru menținerea statusului optim posibil al pacientului şi medicația de salvare, necesară în reducerea exacerbărilor astmatice.

Medicația de control a astmului

La ora actuală sunt posibile intervenții la toate nivelurile responsabile de declanşarea şi menținerea bolii cu excepția intervenției la nivel genetic. Scopul este de a preveni instalarea remodelării traheobronşice responsabile de simptomele cronice, de a restabili funcția ventilatorie care sa permită activități normale sau cât mai apropiate de normal, de a evita exacerbările sau complicațiile şi de a controla efectele secundare ale medicației necesare.

În tratamentul de fond al astmului bronşic sunt utilizate următoarele grupe de medicamente:

1. Tratamentul protector față de alergeni=stabilizatori de membrană mastocitară =cromone: acționează împiedicând eliberarea de mediatori

prin degranulare mastocitară şi au utilitate în toate formele de astm, inclusiv la gravide, copii, astm la efort sau la AINS.

Cele mai folosite substanțe sunt:

- cromoglicatul de sodiu (“Intal” sau “Lomudal”) o capsulă de 20mg inhalată (prin Spinhaler) la 4-6 ore

- nedocromilul sodic (“Tilade”) – în acelaşi mod

- Ketotifenul (“Zaditen”): tablete orale de 1 mg, cu necesar de 2mg → 8mg/zi: preparatul are acțiuni complexe realizând şi inhibiție de fosfodiesterază, inhibiție de canale calciu şi refacerea receptivității β receptorilor la beta agonişti, deci contribuie la bronhodilatație şi combaterea tahifilaxiei. Ca efecte secundare se semnalează uscăciunea mucoaselor şi somnolența.

2. Tratamentul cu beta2 agonişti

Beta2 agoniştii sunt medicația de control a bronhomotricității cu cea mai largă utilizare în astmul bronşic atât în controlul bolii cât şi ca medicație de salvare.

Toate produsele sintezei din gama medicației simptomimetice utilizate în terapie au efecte benefice asupra aparatului respirator. Dovada o constituie grupul simpatomimeticelor neselective (adrenalina) utilizate în resuscitare cardiacă. Toate derivatele de norepinefrină şi epinefrină utilizate pentru cord sunt benefice şi pentru aparatul respirator. Din grupul simpatomimeticelor semiselective, în prezent se mai găseşte isoprenalina utilizată şi în administrări orale sub denumirea “bronhodilatin” cp de 10 mg, uz sublingual, la 4-6 ore, dar în medicația actuală s-a comutat pe tratamentul tulburărilor de conducere cardiace tranzitorii.

Pentru patologia aparatului respirator se utilizează simpatomimeticele (beta2 agonişti) selective, clasificate după durata de acțiune astfel:

- durată scurtă de acțiune = 6 ore: salbutamolul (“ventolin” sau “albuterol”) şi terbutalina (“bricanil”) = cele mai utilizate produse pe cale inhalatorie; Salbutamolul poate fi folosit şi în uz parenteral în doza de 0,1-0,2 mg/kg/min, cu dublarea dozei la fiecare 15 min până la 1mg/kg/min, în formele de astm acut grav; există posibilitatea folosirii parenterale şi pentru terbutalina, iar în uz oral se pot folosi ambele preparate, dar cu efecte secundare importante

- durata medie de acțiune - 12 ore: salmeterol ("serevent") şi formoterolul ("foradil"), se utilizează inhalator ca alternativa cea mai eficientă de control a bolii, cu doze uzuale de 50 mg x2/zi pentru salmeterol şi 5 mgx2/zi pentru formoterol. Cel mai frecvent se combină cu corticoizi inhalatori. Preparatele sunt considerate ca betaagonişti cu durată lungă de acțiune (în literatura de specialitate: BADLA sau LABA), deoarece nu s-a autorizat tratamentul cu beta agonişti cu acțiune de 24 ore în astmul bronşic;

- durată lungă de acțiune = 24 ore: maleatul de indacaterol ("onbrez") = utilizare recomandată de ghiduri numai pentru bronşita cronică obstructivă, ca urmare a potențialului simpatomimetic incomplet cunoscut.

Efectele benefice ale acestor preparate constă în bronhodilatație, vasoconstricție cu reducerea exudării plasmatice, uscarea secrețiilor bronşice, activarea dinamicii muco-ciliare şi pot fi utili în toate formele patogenice de astm.

Efectele adverse se realizează prin supradozaj, mai ales în utilizarea inadecvată a dispozitivelor inhalatorii şi se recunosc prin hipersimpaticotonie: tahicardie, tulburări de ritm, HTA, tremurături ale extremităților, hiperglicemie, hipersudorație, agitație. Pe termen lung utilizarea determină tahifilaxie, motiv pentru care se preferă asocierea cu corticoizi inhalatori şi evitarea utilizării dozelor mari, mai ales la preparatele cu acțiune scurtă (6 ore).

3. Anticolinergicele inhalatorii: bromura de ipratropium ("atrovent") cu durata de acțiune până la 12 ore şi bromura de tiotropium ("spiriva") cu durata de acțiune 24 de ore. Aceste preparate inhibă receptorii colinergici muscarinici şi se utilizează mai mult în combinație cu alte proceduri în terapia de salvare sau la cei cu intoleranță la beta2 agonişti. Sunt preparate de uz inhalator şi nu au efecte secundare remarcabile.

4. Metilxantinele

Teofilina este primul alcaloid extras din frunze de ceai, ulterior obținut prin sintezaca şi teofilin-etilen – diamina = aminofilina = miofilin sau enprofilina. Mecanismul de acțiune este complex, parțial cunoscut, cu dominantă pe inhibiția fosfodiesterazei, deci creşterea AMCc celular, cu efecte simpatomimetice. Este şi antagonist al receptorilor adenozinici. În ansamblu, toate preparatele determină un cumul de efecte benefice ameliorând contracția diafragmatică, activând clearance-ul mucociliar şi stimulând centrul respirator; cresc contractilitatea cardiacă şi au efect diuretic.

Dozele optime eficiente trebuie să realizeze o concentrație serică de 5-15 mg/l a aminofilinemiei. Deoarece se găsesc numeroase forme de prezentare farmaceutică, se recomandă ca în administrarea orală să fie folosit miofilinul în doze de 10-13 mg/kg, dar nu mai mult de 900 mg/zi (atenție la durata de acțiune), iar în uz parenteral se vor administra 5 -max. 10 mg/kg.

Metabolizarea hepatica şi interferențele medicamentoase ale preparatelor fac necesară ajustarea dozelor:

- scădere la hepaticii cronici, consumatorii de cafea, ceai sau pe durata tratamentului cu macrolide ori clindamicină

- creşterea dozei la fumători şi utilizatori de inductori enzimatici hepatici (rifampicina, fenobarbital)

Efectele secundare de supradozaj sunt de tip simptomimetic.

Utilizarea metixantinelor în astmul bronşic este recomandată pentru control.

5.Corticoterapia

În astmul bronşic, corticosteroizii reprezintă cea mai eficientă medicație de control a procesului definitoriu al inflamației. Intervin prin blocarea sintezei moleculelor proinflamatorii dar şi prin stimularea beta2 receptorilor. Efectele benefice imediate şi pe termen lung au determinat utilizarea abuzivă, timp de decenii a corticoterapiei orale, ceea ce a permis evidențierea multiplelor efecte secundare. Ca urmare s-a accelerat sinteza de corticoizi performanți, cu efecte secundare minime şi s-au introdus în terapia pe termen lung corticoizii topici, inhalatori, cu eficiență maximă în astmul bronşic şi efecte secundare minime, locale, reprezentate de candidoza orofaringiana sau disfonie (efecte reversibile).

Corticoizii orali cei mai folosiți sunt prednisonul, prednisolonul, metil prednisolonul (cu cele mai reduse efecte secundare), triamcinolonul.

Dozele echivalente de prednison, semnalate în literatură, se referă la calculul raportului:

Prednison 5 mg = prednisolon 5 mg = metilprednisolon 4 mg = triamcinolon 4 mg.

Recomandarea este de utilizare a 0,5mg-1mg/kg/zi prednison sau echivalente.

Pentru uz parenteral se folosesc hemisuccinatul de hidrocortizon (echivalența 5 mg = 1 mg prednison) şi metiprednisolonul ("solumeterol"), în doze dependente de severitatea crizelor astmatice.

Cei mai folosiți corticoizi, şi de altfel, medicația esențială în controlul astmului, sunt cei inhalatori aşa cum sunt figurați în tabelul 1.

Tabelul I. Corticoizii folosiți în controlul astmului

Preparat	***Doza mica: μg/zi***	***Doza medie: μg/zi***	***Doza mare: μg/zi***
Beclometazona dipropionat"Becatide"	200-500	500-1000	1000-2000
Fluticazona propionat"Flixotide"	100-250	250-500	500-1000
Budesonid"Pulmicort"	200-400	400-800	800-1600
Ciclesonida	80-160	160-320	320-1280
Mometazona furoat	200-400	400-800	800-1200

În practică se folosesc combinații de beta2 agonişti cu corticoizi inhalatori în doze variabile. Cele mai utile preparate sunt:

"Seretide"=salmeterol 50μg+fluticazona 100,250 sau 500μg

"Symbicort"=formoterol 4,5 sau 9μg+budesonid 160 sau 320 μg

De menționat faptul că pentru corticoterapia orală pe termen scurt, necesară în controlul crizelor de astm, întreruperea dozelor administrate 7-14 zile, se poate face brusc, fără efecte secundare.

6. Inhibitorii receptorilor de leucotriene

Medicația a fost descoperită din 1990, dupa ce în 1982 s-a luat premiul Nobel pentru descoperirea leucotrienelor. Acest pas a fost esențial deoarece medicația determină atât blocarea lipooxigenazei care induce formarea leucotrienelor din acid arahidonic, cât şi inhibiția receptorilor de leucotriene. Eficiența este dovedită prin blocarea răspunsului inflamator tardiv la alergeni, reducerea bronhospasmului tardiv (deşi se obțin rezultate benefice şi în astmul la efort sau la aspirină), reducerea hipereozinifiliei. Medicația cea mai utilizată este reprezentată de montelukast sodic ("Singulair") cp 5 mg/zi la copii sub 14 ani şi cp 10 mg/zi la adulți, zafirlukast cp 20 mgx2/zi, zileuton cp 600 mg x4/zi, pranlukast.

Efectele secundare sunt minime cu posibilă citoliză hepatică şi pot inhiba metabolismul anticoagulantelor orale.

Toate grupele terapeutice discutate au recomandări de utilizare în trepte progresive, în funcție de stadializarea severității astmului bronşic (efectuată în afara complicațiilor şi înainte de orice tratament).

Astfel:

- stadiul I: astm intermitent: nu necesită tratament de fond, dar înainte de expunere la alergeni sau înainte de efort se poate folosi inhalare de beta2 agonişti selectivi cu acțiune scurtă, sau cromone,

- stadiul II: astm persistent uşor: tratament de fond cu corticoizi inhalatori în doze mici-moderate şi alternativ: cromone, anti-leucotriene, teofilină retard,

- stadiul III: astm persistent moderat: tratament de fond cu corticoizi inhalatori doză medie-mare şi beta2agonişti cu acțiune prelungită. Alternativ: doze suplimentare de glucocorticosteroizi inhalatori, antileucotriene, teofilină retard,

- stadiul IV: astm persistent sever: tratament de fond cu corticoizi inhalatori în doze mari asociați cu beta2 agonişti inhalatori cu durată lungă de acțiune asociate cu antileucotriene, teofilină retard şi la nevoie glucocorticosteroid oral pe termen lung, în doze echivalente de prednison pornind de la 0,4-1 mg/kg cu scădere progresivă până la doza minimă de control optim. În acest stadiu se poate folosi tratamentul cu anti IgE specifice ("OMALIZUMAB").

La toate treptele sunt aplicabile măsurile terapeutice non farmacologice. De asemeni, la fiecare treaptă de tratament, se menține terapia inițială de control minim 3 luni, apoi se testează reducerea progresivă până la obținerea dozelor minime necesare controlului.

Medicația de salvare a astmului bronşic.

În acest tip se includ toate măsurile necesare remisiunii exacerbărilor severe sau ale astmului acut grav.

1. Tratamentul exacerbărilor severe necesită:

- oxigenoterapie pentru corectarea hipoxemiei
- administrarea repetată a beta2 agoniştilor cu durată scurtă de acțiune, eventual asociați cu anticolinergice (anticolinergicele inhalatorii pot fi utilizate izolat la cei cu contraindicații de la beta2 agonişti) .
- administrare de corticoizi sistemici, în doze echivalente de prednison de 0,5-1 mg/kg/zi, timp de 8-10 zile, fără a fi necesare precauții dietetice şi fiind posibilă întreruperea bruscă.

2. Tratamentul astmului acut sever se inițiază la pacienții cu indicatori de risc ai severității obstrucției şi cu factori de risc pentru deces:

- obstrucție severă cu sindrom de hipoventilație alveolară: PaO_2 scăzută şi $PaCO_2$ crescută
- istoric de exacerbări severe sau de ventilație asistată în unitate de terapie intensivă
- repetate spitalizări pentru astm în ultimul an
- consum crescut de beta2 agonişti (peste 2 flacoane pe lună)
- tratament cronic cu corticoizi orali sau sevraj cortizonic recent
- comorbidități importante sau status socioeconomic precar, fără tratament corect la domiciliu.

La aceste pacienți se impune spitalizarea şi se inițiază tratament cu:

- beta2agonişti inhalatori cu acțiune scurtă în doze mari administrate eventual prin nebulizare: salbutamol sau terbutalină 5 mg/2ml în 15 minute şi reluată administrarea la fiecare 20-30 minute cu control PEF înainte de fiecare administrare (răspuns bun = PEF > 80% din valoarea cea mai bună avută înainte de criză menținută 3-4 ore).
- oxigenoterapie 3-4 l/min: se poate folosi ca vector la nebulizari
- corticosteroizi sistemici: de preferat –"SOLU-MEDROL" 60-80 mg x3/zi i.v, cu continuare orală în dozele folosite la crize de astm sever (doze echivalente de prednison)
- nebulizări cu anticolinergice: bromura de ipratropium 0,5mg /2ml; posibila asociere cu beta2 agonişti
- antibioterapie la pacienții cu agravări infecțioase (obligatoriu se va testa alergia la preparat)
- hidratare abudentă: aproximativ 3l/24h
- controlul electroliților: atenție la hipoK realizată în hipoxemii.

Se recomandă ca la fiecare 2 ore să se aprecieze evoluția prin măsurarea PEF. La 4 ore se face o nouă evaluare a pacientului şi dacă răspunsul nu este favorabil se reia administrarea de beta2 agonişti i.v (cu seringa automată, electrică): salbutamol 0,1-0,2 mg/kg/min, cu dublarea dozei la fiecare 15 minute, până la maxim 1 mg/kg/min cu controlul ritmului cardiac şi al TA. Dacă nici această procedură nu ameliorează starea pacientului se practică intubarea şi ventilarea mecanică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. XXX GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA MANAGEMENT and PREVENTION-revised 2014, visit the GINA website at www.ginasthma.org

2. BOOK des ECN, redactor Laurent Karila, Editura Medicala Universitara"Iuliu Hatieganu", 2011,p 151-157

3. Pneumologie, redactor: Miron Alexandru Bogdan, Editura Universitara "Carol Davila", Bucuresti, 2008, p224-246

4. Terapeutica medicală, redactori Gabriel Ungureanu, Maria Covic, Editura Polirom, 2000

5. Tratat de Medicină Internă, Aparatul respirator, redactor Radu Paun, Editura Medicala, Bucuresti, 1983, p257-301

BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Boala pulmonară cronică obstructivă (BPOC) a devenit o problemă îngrijorătoare din punct de vedere socio-economic pentru sistemele de sănătate atât la nivel mondial cât şi național prin creşterea vertiginoasă a prevalenței morbidității şi mortalității. La nivel mondial se estimează peste 600 de milioane de pacienți cu BPOC, reprezintând a 5-a cauză de mortalitate în lume. Boala este mai frecventă la bărbați decât la femei, dar date recente arată o creştere a prevalenței în rândul femeilor ca urmare a răspândirii obiceiului fumatului, uneori chiar de la vârste tinere. Se apreciază că, până în 2020, BPOC va deveni a treia cauză principală de deces în lume. Țara noastră se află pe locul 3 în Europa ca rată a mortalității prin BPOC la bărbați. Exacerbările în BPOC au un impact negativ asupra evoluției bolii. În România, mai mult de 60% din pacienții cu BPOC prezintă comorbidități, frecvent asociindu-se patologia cardiovasculară.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Boala pulmonară cronică obstructivă a fost definită de **G**lobal Initiative for Chronic **O**bstructive Pu**l**monary **D**isease **(GOLD)** ca o boală ce poate fi prevenită şi tratată, fiind caracterizată prin limitarea fluxului de aer incomplet reversibilă. Limitarea fluxului aerian este de obicei *progresivă* şi asociată cu un *răspuns inflamator anormal* al plămânilor la particule şi gaze nocive, în special la fumul de țigară. Deşi afectează în principal plămânul, BPOC produce consecințe sistemice importante.

Termenul de **BPOC** sau bronhopneumopatie cronică obstructivă este folosit pentru a desemna pacienții cu bronşită cronică şi/sau emfizem pulmonar, la care există o intricare a celor două entități, cu predominanța uneia dintre ele.

Bronşita cronică este definită ca prezența tusei cronice productive timp de *cel puțin trei luni pe an, continuu sau intermitent, minimum doi ani consecu-*

tiv, în absența altor cauze de tuse cronică. Nu este obligatorie limitarea fluxului de aer.

Emfizemul pulmonar este definit prin dilatarea anormală, permanentă a spațiilor aeriene distal de bronhiolele terminale asociată cu distrucția pereților alveolari şi fără fibroză evidentă.

Definiția **GOLD** a **BPOC** nu mai face distincția între bronşita cronică şi emfizem.

Etiologia este multifactorială. Sunt implicați ca factori de risc:

1. **Fumatul** reprezintă cel mai important factor de risc pentru BPOC. Determină următoarele modificări la nivelul aparatului respirator:
    - alterarea mişcării cililor celulelor epiteliului respirator
    - hiperplazia şi hipertrofia glandelor mucosecretoare
    - inhibarea funcției macrofagelor alveolare cu creşterea susceptibilității la infecții
    - scăderea tensiunii superficiale a surfactantului
    - eliberarea enzimelor proteolitice de către neutrofile
    - inactivarea antiproteazelor existente în mod normal în țesutul pulmonar
    - creşterea rezistenței la fluxul de aer prin bronhoconstricție vagală prin stimularea receptorilor iritativi din submucoasă.

Fumatul se cuantifică în pachete-an (PA) sau număr de pachete fumate pe zi x număr de ani de fumat. De exemplu, un pachet/zi timp de 20 ani reprezintă 20 PA.

2. **Poluarea atmosferică** predomină în zonele urbane şi în cele industrializate; printre factorii poluanți se numără:
    - produsele chimice: insecticide, pesticide, dioxid de sulf, dioxid de azot, petrol, gaz, kerosen, produşi de curățire/întreținere de uz casnic
    - materialele de construcție
3. **Expunerea profesională:**
    - industria siderurgică
    - industria minieră
    - industria materialelor plastice
    - industria chimică

- industria textilă
- zootehniştii, fermierii

4. **Infecțiile respiratorii** frecvente cu floră variată (Streptococcus pneumoniae, Haemophylus influenzae, Klebsiella pneumoniae, rinovirusuri) reprezintă un factor predispozant în apariția BPOC-ului, dar şi în producerea acutizărilor.
5. **Hiperreactivitatea bronşică** se asociază cu diminuarea accelerată a VEMS (volum expirator maxim în prima secundă sau FEV1 =„forced expiratory volume in the first second”).
6. **Factorii genetici:**
   - deficitul de α-1-antitripsină; nivelul seric normal al α_1AT = 1,0–2,5 g/l; α_1AT este sintetizată la nivel hepatic, fiind cel mai puternic inhibitor al elastazei produsă de neutrofile, dar nu şi pentru cea produsă de macrofage; deficitul de α_1AT este asociat cu dezvoltarea emfizemului panacinar, a bronşitei cronice, iar uneori şi a bronşiectaziilor.
7. **Statutul socio-economic:** pauperitatea, nivelul educațional precar, deficitul cantitativ şi calitativ nutrițional, locuințele insalubre favorizează apariția BPOC.
8. **Factorii meteorologici** (ceața, frigul, smogul) agravează acțiunea factorilor etiologici; de asemenea alcoolismul, bolile hepatice sau renale cronice, diabetul zaharat pot agrava evoluția BPOC.

PATOGENIE

În patogeneza BPOC sunt implicate 3 mecanisme (Fig. 1):

1. Inflamația cronică: fumul de țigară, precum şi ceilalți factori de poluare produc microagresiuni repetitive asupra mucoasei bronşice necesitând intervenția unor mecanisme reparatorii; sunt reținute la nivelul peretelui bronşic *macrofage activate*; acestea eliberează factorul de necroză tumorală (TNF-α), interleukina 8, leucotriena B4 cu inducerea inflamației neutrofilice. *Neutrofilele* secretă câteva proteinaze (elastaza, catepsina G, colagenaza – o metaloproteinază) ce contribuie la distrucția parenchimului pulmonar şi hipersecreția cronică de mucus. *Limfocitele T* CD8 participă la geneza BPOC prin eliberarea TNF-α producând citoliza şi apoptoza celulelor epiteliale alveolare.

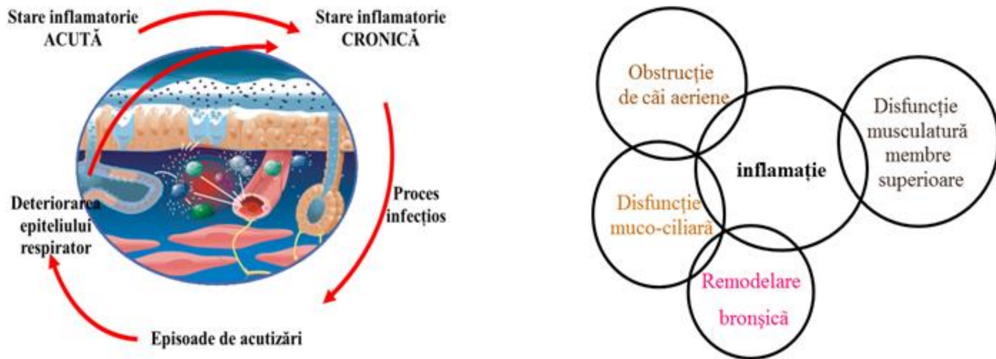


Fig. 1. Mecanismele patogenice din BPOC

2. Dezechilbrul proteaze-antiproteaze (Fig. 2) explică distrugerea peretelui alveolar; catepsina, elastaza şi hidrolazele sunt cele mai active *proteaze*, fiind produse de PMN, macrofage, mastocite. α_1AT, *reactant de fază acută*, este cel mai puternic inhibitor al elastazei. S-a observat că pacienții cu un deficit de α-1-antitripsină au o tendință crescută către apariția *emfizemului*. Elastaza secretată de neutrofile este capabilă să digere plămânul, acest lucru fiind împiedicat de α_1AT. De aceea, emfizemul apare în condițiile unei activități proteazice crescute, pe fondul unui deficit de α-1-antitripsină.

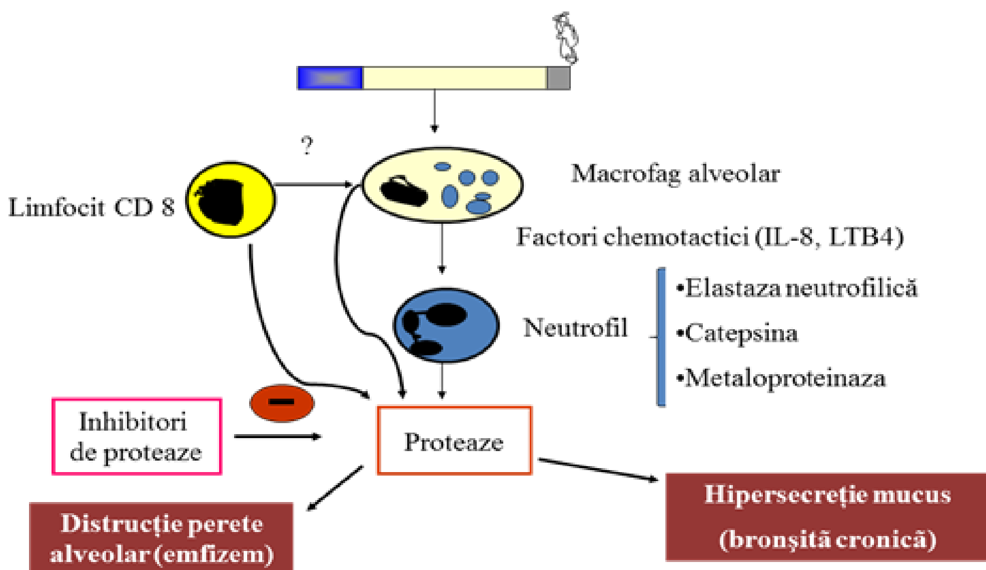


Fig. 2. Mecanisme celulare în BPOC

3. Stresul oxidativ: formarea de oxidanți în exces, sau cantități insuficiente de antioxidanți conduce la apariția stresului oxidativ. Fumul de țigară este bogat în agenți oxidanți; la rândul lor PMN şi macrofagele activate produc molecule oxidante (peroxizi). Moleculele oxidante inhibă α_1AT favorizând acțiunea proteazelor.

Din punct de vedere anatomo-patologic BPOC afectează întreaga structură pulmonară (căile aeriene mari, căile aeriene mici, parenchimul pulmonar, vascularizația pulmonară).

Căile aeriene mari. Principalele modificări de la acest nivel constau în *hiperplazia* şi *hipertrofia glandelor producătoare de mucus* situate în submucoasa căilor respiratorii mari, cartilaginoase. Mucoasa apare congestionată şi îngroşată, umedă, acoperită cu o importantă cantitate de secreție mucoasă sau mucopurulentă. *Indicele Reid,* care exprimă raportul dintre grosimea stratului glandular şi grosimea peretelui bronşic între epiteliu şi cartilaj este mai mare de 0,4 în raport direct cu gravitatea procesului inflamator cronic. În jurul glandelor se observă infiltrate limfoplasmocitare, dar şi granulocite. În formele avansate apare țesut de granulație şi înmulțirea țesutului conjunctiv. Epiteliul prezintă ulcerație, ca şi zone de metaplazie pavimentoasă, uneori cu modificări displazice; acest aspect este mult mai evident la fumători. Alte modificări inconstant întâlnite sunt hipertrofia moderată a musculaturii netede bronşice şi bronhospamul.

Căile aeriene mici. Sediul principal al obstrucției în BPOC este reprezentat *de căile aeriene mici (periferice)<2 mm.* Modificările caracteristice constau în metaplazia celulelor mucipare, înlocuirea celulelor secretante de surfactant cu celulele mucosecretoare, infiltrat inflamator format din neutrofile, limfocite TCD8 activate, fibroblaste şi macrofage. Reducerea surfactantului este răspunzătoare de creşterea tensiunii superficiale la interfața aer-țesuturi. Toate aceste modificări, împreună cu fibroza peretelui bronşiolar şi consecutiv diminuarea lumenului bronşic duc la apariția sindromului obstructiv „de căi mici".

Parenchimul pulmonar. Leziunea caracteristică este *emfizemul pulmonar* caracterizat prin dilatarea căilor aeriene distale bronhiolei terminale, interesând bronhiola respiratorie, conductele alveolare, sacii alveolari, alveolele pulmonare, cu creşterea conținutului aeric al plămânului şi distrucția septurilor alveolare.

După localizare şi din punct de vedere anatomo-patologic se clasifică în:

- *emfizem centrolobular* se întâlneşte mai frecvent la fumători; procesul este mai sever în porțiunea centrală cu păstrarea structurilor periferice ale lobulului (vascularizația); predomină în lobii superiori; ventilația este deficitară, dar circulația este prezervată; fiziopatologic se aseamănă cu un şunt dreapta-stânga; evoluează spre emfizem panacinar;
- *emfizem panacinar (panlobular):* distrucția interesează întreg lobul atât în ceea ce priveşte structurile respiratorii, cât şi cele vasculare (se aseamănă cu exereza pulmonară); predomină în lobii inferiori; se asociază frecvent cu deficitul de α-1-antitripsină. Unii bolnavi cu BPOC dezvoltă bule voluminoase cu importante consecințe fiziopatologice;
- *periseptal:* interesează spațiile aeriene din lungul septurilor; poate fi uni sau bilateral;
- *cicatriceal* se caracterizează prin distrucție focală;
- *bulos* caracterizat prin bule de emfizem cu diametrul > 1cm cu perete foarte fin; se poate complica cu pneumotorax.

Vascularizația pulmonară. Hipoxia alveolară induce vasoconstricție pulmonară hipoxică care la rândul său determină modificări structurale în peretele vascular (hipertrofia mediei, hiperplazie intimală, hipertrofia adventicei). Modificările morfologice vasculare interesează arterele musculare mici. Hipertrofia marcată a mediei arteriolare asociată cu hiperplazia şi fibroza intimală determină obliterarea parțială sau totală a vasului. Consecința hipoxiei cronice alveolare este insuficiența respiratorie cronică.

Principalele consecințe fiziopatologice ale BPOC sunt: hipersecreția de mucus cu disfuncție muco-ciliară, limitarea fluxului aerian cu hiperinflație pulmonară, alterarea schimburilor gazoase pulmonare, hipertensiunea pulmonară/cordul pulmonar cronic.

Limitarea fluxului aerian implică mecanisme reversibile şi ireversibile. Cauzele reversibile sunt: acumularea de celule inflamatorii, mucus şi exsudat în bronhii, spasmul musculaturii netede bronşice şi hiperinflația dinamică în expir. Printre cauzele ireversibile se numără: fibroza şi îngustarea căilor aeriene, scăderea reculului elastic prin distrucția alveolară, atrofia peretelui bronşic, distrugerea suportului alveolar care menține patența căilor aeriene mici.

Hiperinflația pulmonară are ca şi cauze scăderea reculului elastic prin distrucție alveolară şi colabarea precoce a bronhiilor în expir.

Anomaliile gazelor sangvine sunt reprezentate de hipoxemie şi hipercapnie. *Hipoxemia* poate apărea prin: alterarea capacității de difuziune, hipoventilație alveolară, alterarea raportului ventilație alveolară/perfuzie (VA/Q) sau prin şunt alveolar dreapta-stânga (fistule arterio-venoase, zone ne-ventilate, dar perfuzate). Valoarea normală a raportului VA/Q= 0,8. Hipercapnia este determinată în principal de hipoventilația alveolară (prin disfuncția muşchilor inspiratori) şi mai rar de tulburările de VA/Q.

Hipertensiunea pulmonară (HTP) implică următoarele mecanisme: vasoconstricția cronică, disfuncția endotelială cu tendința de proliferare a celulelor musculare netede, reducerea anatomică a patului vascular pulmonar (emfizem) şi remodelarea peretelui arterial pulmonar. Consecința sistemică a hipoxemiei cronice este *poliglobulia* ce poate duce la o creştere a vâscozității sangvine cu agravarea consecutivă a HTP.

Cordul pulmonar cronic (CPC) este definit ca hipertrofia şi dilatația ventriculului drept consecutivă unor boli ce afectează funcția sau/şi structura pulmonului cu excepția cazurilor în care afectarea pulmonară este datorată bolilor cordului stâng sau bolilor cardiace congenitale.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

În BPOC se descriu două sindroame clinice, în funcție de predominanța bronşitei sau a emfizemului. Simptomatologia caracteristică este reprezentată de *tuse cu expectorație cronică* şi *dispnee de efort*.

Tusea este simptomul dominant fiind declanşată de prezența secrețiilor bronşice la nivelul epiteliului alterat. Inițial este matinală („toaleta bronşică"), ulterior se poate permanentiza, dar rareori nocturnă (diagnostic diferențial cu astmul bronşic). Accesul de tuse determină creşterea presiunii intratoracice urmată de scăderea întoarcerii venoase şi a debitului cardiac putând conduce uneori la *sincopă.*

Sputa este frecvent muco-purulentă şi în cantitate moderată, iar în caz de suprainfecție poate deveni fetidă şi abundentă cantitativ (bronhoree). Apariția sputei hemoptoice impune efectuarea examenului fibrobronhoscopic.

Dispneea apare ca urmare a obstrucției inflamatorii bronşice. Este resimțită de pacient ca „lipsă de aer“, senzație de sufocare. Dispneea se poate agrava datorită suprainfecțiilor bacteriene, efortului fizic excesiv, asocierii de comorbidități (tromboembolism pulmonar, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică) sau utilizării medicației psiholeptice. Inițial dispneea este de efort, cu evoluție progresivă către dispnee de repaus şi utilizarea muşchilor respiratori accesori (frecvent când VEMS < 30%). Uneori dispneea se însoțeşte de wheezing (respirația zgomotoasă) datorat obstrucției fluxului de aer.

Forma predominant bronşitică

Produce aspectul de *„blue bloater“* sau *albastru-buhăit*. Pacientul este de obicei supraponderal, tahipneic, prezintă cianoză la nivelul buzelor şi la nivelul patului unghial. În stadiile avansate apare hipocratismul digital (Fig 3).



Fig. 3. Degete hipocratice.

Debutul este insidios, vârsta este cuprinsă între 40-60 ani. Pacientul are un istoric de tuse cronică productivă, inițial apărută doar în sezonul rece, ulterior devine permanentă şi severă. Consecutiv tusei repetate apar dureri la baza toracelui, prin solicitarea musculaturii intercostale şi a diafragmului. Dispneea apare mai întâi la efort sau sub forma unor accese paroxistice. În final dispneea conduce la scăderea capacității de muncă. Edemele sunt asociate insuficienței cardiace dreaptă.

La examenul căilor aeriene superioare se constată secreții purulente nazale şi edem al luetei (constant în bronşita tabagică).

- *Inspecție:* torace de conformație normală sau globulos;

- *Palpare:* vibrații vocale normal transmise sau diminuate;
- *Percuție:* sonoritate pulmonară normală sau crescută;
- *Auscultație:* murmur vezicular accentuat, raluri ronflante şi sibilante cu localizare modificată de tuse; ralurile bronşice sunt cauzate de mişcările secrețiilor nedrenate din căile aeriene centrale. Auscultația cordului în BPOC complicat cu CPC va arăta: zgomot 2 accentuat în focarul pulmonarei (semn de HTP); galop protodiastolic (în momentul apariției insuficienței cardiace drepte); uneori suflu holosistolic tricuspidian (indică regurgitarea tricuspidiană funcțională).

Formele clinice ale bronşitei cronice:

- *bronşita cronică simplă* caracterizată prin producerea unei spute mucoase şi teste ventilatorii normale;
- *bronşita cronică obstructivă,* asociată obstrucției bronşice progresive, cu diminuarea anuală a VEMS cu 40-75 ml; se complică cu emfizem centrolobular;
- *bronşita cronică recurent purulentă,* caracterizată prin caracterul trenant al episoadelor de suprainfecție, cu spută mucopuruluentă şi purulentă (în absența unui proces supurativ localizat) şi posibilitatea de apariție a sindromului obstructiv asociat acutizărilor.

Forma predominant emfizematoasă

Realizează aspectul *roz-gâfâitor („pink-puffer“).* Pacientul prezintă, de obicei, dispnee de efort cu evoluție progresivă către dispnee de repaus; tusea este uscată, iritativă fiind accentuată de efort, de contactul cu aer rece sau poluat; în emfizemul de tip centrolobular predomină tusea cu expectorație mucoasă şi muco-purulentă; în emfizemul de tip panlobular, dispneea predomină asupra expectorației fiind cvasicontinuă, accentuată de eforturi minime şi de tusea uscată, chinuitoare. Tipul constituțional este de obicei astenic, scăderea ponderală datorându-se efortului respirator cu consum caloric consecutiv.

- *Inspecție:* regiunea cervicală pare scurtată datorită ascensiunii sternului şi claviculelor,

jugularele sunt turgescente şi cresc în volum în cursul fiecărui inspir; muşchii sternocleidomastoidieni şi scaleni prezintă contracții evidente la fiecare inspir; toracele este expansionat (emfizematos); fosele supraclaviculare şterse bombează în expir; diametrele antero-posterior şi lateral sunt crescute, spațiile intercostale lărgite, unghiul epigastric obtuz, coastele imobile. În formele avansate se constată aspirația inspiratorie a bazei toracelui către planul sagital, realizând

respirația paradoxală (semnul Hoover). Expirul este prelungit, cu buzele protruzionate pentru a creşte presiunea expiratorie în căile aeriene mici şi a împiedica colapsul lor precoce. Poate fi prezent semnul Harzer (pulsația ventriculului drept hipertrofiat în epigastru sau parasternal drept); apare în insuficiența ventriculară dreaptă;

- *Palpare:* freamăt pectoral diminuat simetric bilateral;
- *Percuție:* hipersonoritate pulmonară cu extinderea limitei inferioare a plămânului, coborârea matității hepatice, micşorarea matității cardiace;
- *Auscultația* oferă principalele semne pulmonare pentru diagnostic: diminuarea murmurului vezicular cu prelungirea expirului, predomină ralurile bronşice uscate (ronflante şi sibilante), uneori subcrepitante (mai ales în perioadele de acutizare). Auscultația cordului evidențiază zgomote cardiace diminuate.

Gradul de dispnee pentru pacienții cu BPOC se cuantifică cu ajutorul scalei MRC (Medical Research Council):

- **stadiul 0:** *absența dispneei* indiferent de intensitatea efortului fizic
- **stadiul 1:** *dispnee uşoară* (la efort fizic marcat)
- **stadiul 2:** *dispnee moderată* – necesitatea de a se opri la urcarea unui etaj
- **stadiul 3:** *dispnee severă* **–** oprirea după 100 m de mers pe teren plat
- **stadiul 4:** *dispnee foarte severă* – apariția dispneei la cele mai mici gesturi (îmbrăcat, pieptănat).

Semnele fizice de severitate ale BPOC sunt:

- tahipneea (> 25 resp/minut)
- tahicardia (> 110/minut)
- utilizarea muşchilor respiratori accesori
- semnele de hipercapnie (agitația psihomotorie, flapping tremor, somnolența, *alterarea conştienței).*

La pacienții obezi, cu aspect de „blue-bloater“ trebuie exclus *sindromul de apnee în somn* caracterizat prin episoade de apnee, sforăit, microtreziri, somnolență diurnă, cefalee matinală, tulburări de atenție, memorie şi funcție cognitivă.

În stadiile avansate ale BPOC apare scăderea ponderală cu evoluție progresivă către caşexie („caşexia pulmonară“).

Spirometria este *standardul de aur* în diagnosticul BPOC, însă are valoare limitată datorită unei mari variabilități interindividuale clinico-

funcționale. Spirometria trebuie efectuată la toți pacienții cu expunere la noxe respiratorii de orice tip, la cei cu istoric familial de boală cronică respiratorie şi la pacienții cu simptomatologie prezentă (tuse, expectorație, dispnee).

b. Explorări paraclinice

- analize de laborator: VSH accelerat, PCR crescută, poliglobulie (Ht > 60%), leucocitoză cu neutrofilie în perioadele de acutizare
- determinarea α-1-antitripsinei; nivelul seric normal al α_1AT = 1,0–2,5 g/l
- examenul microbiologic este necesar pentru a exclude etiologia tuberculoasă; de obicei evidențiază floră patogenă, comună pentru căile respiratorii
- explorările funcționale respiratorii sunt reprezentate de spirometrie, pletismografia corporeală şi factorul de transfer pentru monoxidul de carbon;
  - spirometria evidențiază disfuncția ventilatorie de tip obstructiv - scăderea VEMS, scăderea indicelui Tiffeneau sub 70% (raportul VEMS/capacitate vitală x 100);
  - factorul de transfer pentru monoxidul de carbon (DLCO) obiectivează afectarea parenchimală funcțională determinată de emfizem;
  - pletismografia corporeală sau tehnica de diluție a heliului măsoară volumele pulmonare statice (volumul rezidual, capacitatea pulmonară totală şi raportul lor) şi relevă hiperinflația pulmonară; heliul este un gaz inert care nu traversează membrana alveolocapilară.
- testul de reversibilitate bronhodilatatoare este recomandat pentru a exclude diagnosticul de astm bronşic; răspunsul la beta-agonişti apare în decurs de 10-15 minute de la inhalarea acestora; obstrucția este considerată reversibilă dacă valoarea VEMS creşte cu mai mult de 12% sau 200 ml după inhalarea bronhodilatatorului;
- gazometria indică în cazurile grave hipoxemie (scăderea PaO_2 sub 60 mmHg şi SaO_2 sub 90%) cu hipercapnie (creşterea $PaCO_2$ peste 45 mmHg);
- ECG: undă P de tip „P pulmonar“ (hipertrofie atrială dreaptă), axa QRS deviată la dreapta, hipertrofie ventriculară dreaptă, ± BRD;
- polisomnografia pune diagnosticul, tipul şi gradul de severitate a sindromului de apnee în somn.

c. Metode imagistice

Radiografia toracică (Fig. 4) se recomandă la toți pacienții cu BPOC, pentru a exclude suprapunerea altor afecțiuni (neoplasm bronhopulmonar, TBC activă, insuficiența cardiacă, pneumotoraxul). Poate evidenția hipertransparență pulmonară, orizontalizarea coastelor cu spații intercostale lărgite, hiperinflație cu coborârea şi aplatizarea diafragmului, dilatația VD sau VS, lărgirea spațiului retrosternal, accentuarea desenului bronhovascular, cu sau fără hipertransparență pulmonară, artere pulmonare cu diametrul crescut la nivelul hilurilor, cardiomegalie.

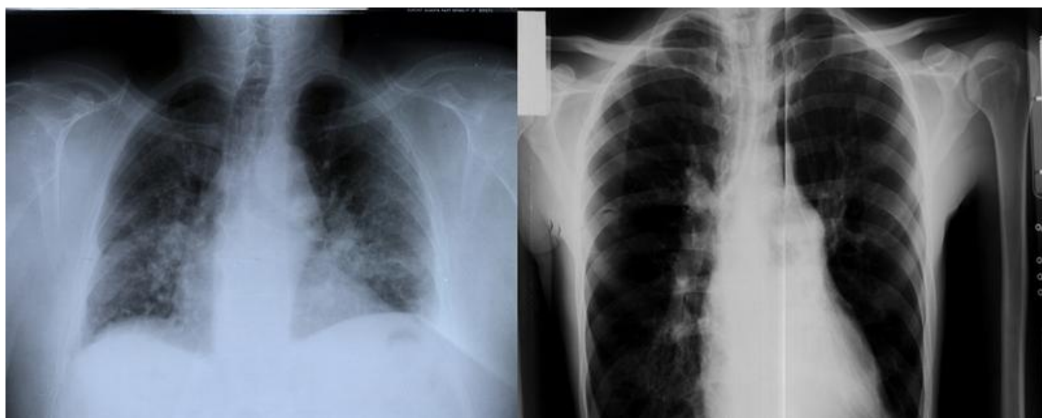


Fig. 4. Radiografia de torace la un pacient obez cu BPOC (prima imagine) şi la unul cu emfizem pulmonar (a doua imagine).

Ecocardiografia furnizează date despre existența şi severitatea HTP: dilatarea cavităților cardiace drepte, hipertrofia VD, prezența regurgitării tricuspidiene, disfuncția globală a VD, estimarea neinvazivă a presiunii din artera pulmonară;

Fibrobronhoscopia exclude neoplasmul, corpii străini, tuberculoza, permițând aspiratul bronşic/biopsia.

Tomografia computerizată este rar utilizată; permite un diagnostic precis şi precoce în cazul emfizemului pulmonar; exclude alte patologii.

Scintigrafia pulmonară ventilație/perfuzie poate evidențiaa zone de hipoperfuzie.

d. sinteza diagnosticului

- Termenul de **BPOC** desemnează pacienții cu bronşita cronică şi/sau emfizem pulmonar, la care există o intricare a celor două entități, cu predominanța uneia dintre ele

- **Bronşita cronică** – prezența tusei cronice productive timp de *cel puțin trei luni pe an, continuu sau intermitent, minimum doi ani consecutiv*, la un pacient la care au fost excluse alte cauze de tuse cronică
- **Factori de risc:** fumatul, poluarea atmosferică, expunerea profesională, infecțiile respiratorii, hipereactivitatea bronşică, factorii genetici, statutul socio-economic;
- Se prezintă sub **2 forme clinice**: forma *predominant bronşitică* (produce aspectul de *„blue bloater“* sau albastru-buhăit) şi forma *predominant emfizematoasă* (realizează aspectul *roz-gâfâitor („pink-puffer“)*;
- **Diagnostic**: coroborarea *datelor clinice* cu *explorările paraclinice* şi *metodele imagistice.*

Formele de severitate ale BPOC sunt reprezentate în tabelul I.

Tabelul I. Clasificarea GOLD a BPOC în funcțe de severitate

Stadiul		**Caracteristici**
I	**BPOC uşoară**	VEMS/CVF postbronhodilatație < 70%; VEMS ≥ 80% din valoarea prezisă ± tuse ± expectorație
II	**BPOC medie**	VEMS/CVF postbronhodilatație < 70%; 50% ≤ VEMS < 80% din valoarea prezisă; dispnee de efort
III	**BPOC severă**	VEMS/CVF postbronhodilatație < 70%; 30% ≤ VEMS < 50% din valoarea prezisă; agravarea progresivă a dispneei cu exacerbări repetate
IV	**BPOC foarte severă**	VEMS/CVF postbronhodilatație < 70%; VEMS < 30% sau VEMS < 50% din valoarea prezisă + Insuficiență respiratorie cronică sau semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă

BPOC=bronhopneumopatia obstructive cronică, CVF=capacitatea vitală forțată, VEMS=volum expirator forțat în prima secundă.

Diagnosticul diferențial

- Astmul bronşic: istoric familial de astm (± modificări atopice: rinită alergică, vegetații adenoide, eozinofilie, titru crescut al Ig E), accese de dispnee nocturnă, debut la vârste tinere, reversibilitate la betamimetice sau corticosteroizi, valori normale ale coeficientului de transfer.
- Bronşiectazia: cantitate mare de spută purulentă, suprainfecții bacteriene repetitive, auscultator – ronchusuri, radiografic – dilatații bronşice cu îngroşarea pereților bronşici.

- Tuberculoza: debut la orice vârstă, anamneză pozitivă pentru interacțiunea cu bolnavi de tuberculoză, confirmare bacteriologică, radiografic – infiltrate pulmonare sau leziuni nodulare.
- Insuficiența cardiacă congestivă: din punct de vedere funcțional se carcterizează prin sindrom *restrictiv* şi nu obstructiv, ausculatator – raluri fine, radiologic – cardiomegalie, ecocardiografic – reducerea fracției de ejecție a VS.
- Bronşiolita obliterantă: debut la vârste tinere şi la nefumători, majoritatea asociază sinuzită cronică, radiologic – prezența de microopacități difuze nodulare centrilobulare şi hiperinflație
- Mucoviscidoza: afecțiune ereditară, deficit total/parțial de α-1-antitripsină.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Obiectivele tratamentului în BPOC sunt prevenirea evoluției bolii, ameliorarea simptomatologiei, creşterea toleranței la efort fizic, ameliorarea calității vieții, profilaxia şi tratamentul exacerbărilor, profilaxia şi tratamentul complicațiilor, minimalizarea efectelor secundare ale tratamentului, reducerea mortalității.

a. Nonfarmacologică

Tratamentul profilactic

1. Eliminarea factorilor de risc (profilaxia primară)
    - *combaterea tabagismului:* cea mai eficientă metodă de reducere a riscului de dezvoltare a BPOC; se utilizează psihoterapia în vederea creşterii motivației şi a complianței
    - *eliminarea sau reducerea expunerii la noxe profesionale*
    - *scăderea ponderală*
2. Profilaxia secundară
    - vaccinarea antipneumococică cu rapel la 5 ani este recomandată pacienților cu vârsta > 65 ani sau VEMS < 40%
    - vaccinarea antigripală anuală se recomandă tuturor pacienților cu BPOC
    - asanarea focarelor infecțioase (ORL, stomatologice)

Oxigenoterapia de lungă durată (OLD) (>15ore/zi) este indicată pacienților cu insuficiență respiratorie cronică. Beneficiile OLD constau în: ameliorarea ratei de supraviețuire, previne agravarea HTP şi CPC, ameliorarea condiți-

ilor de hematoză şi a calității somnului, îmbunătățirea funcției neuropsihice, reducerea policitemiei, reducerea dispneei, ameliorarea funcției ventriculului stâng şi drept.

Indicații de OLD:

1. Hipoxemie severă: $PaO_2 \leq 55$ mmHg sau $SaO_2 \leq 88\%$ în repaus

2. Hipoxemie diurnă cu PaO_2=55-59 mmHg cu semne de cord pulmonar, hipertensiune pulmonară, edeme periferice în cadrul unei insuficiențe cardiace congestive sau policitemie (Ht > 55%, Hb > 16 g/l)

3. Episoade anterioare de decompensare respiratorie

4. Durata este de minim 15-18 ore, iar debitul poate fluctua de la 1-5 l/minut.

Sursele de oxigen pot fi: O_2 gazos comprimat, O_2 lichid vaporizat şi reîncălzit, concentratoarele de O_2. Sistemele de racordare sunt măştile faciale (Venturi), canulele nazale, cateterele transtraheale. Se interzice depozitarea surselor de oxigen în apropierea surselor termice.

Reabilitarea pulmonară este un program interdisciplinar ce include pneumolog, specialistul în recuperare şi balneofiziokinetoterapie, cardiolog, medic de familie, nutriționist, psiholog. Obiectivele programului de reabilitare sunt: creşterea calității vieții, ameliorarea dispneei, creşterea toleranței la efort fizic, diminuarea oboselii musculare, corectarea stării de nutriție, reducerea numărului şi a duratei de spitalizare, reducerea manifestărilor depresive şi a stărilor de anxietate provocate de BPOC. Kinetoterapia constă în: exerciții de respirație (utilizarea posturilor de relaxare a musculaturii abdominotoracice şi de facilitare a respirației abdominale), educarea tusei, drenaj postural însoțit de tapotaj, gimnastică medicală şi antrenament la efort dozat (exerciții simple pentru păstrarea mobilității articulare şi a tonusului muscular). Programul de reabilitare include şi consiliere nutrițională. Denutriția se întâlneşte la aproximativ 50% din pacienții cu BPOC. Scăderea ponderală conduce la diminuarea masei musculare cu scăderea consecutivă a capacității contractile (este afectată atât musculatura inspiratorie cât şi cea expiratorie). Alimentația trebuie să fie echilibrată, aducând un aport caloric adecvat, fără exces de carbohidrați (se sintetizează cantități suplimentare de CO_2). Se recomandă şi un aport lichidian adecvat pentru fluidificarea şi mobilizarea secrețiilor.

b. Farmacologică

Tratament profilactic

1. Eliminarea factorilor de risc (profilaxia primară) presupune *combaterea tabagismului* prin metode farmacologice (substituția nicotinică prin plasture transdermic, gumă de mestecat, tabletă sublinguală sau spray nazal; Bupropionul, un inhibitor selectiv de catecolamine cu minim efect pe receptorii de indolamine, se administrează în doză de 150mgx2/zi timp de 8-12 săptămâni; principalele efecte adverse ale Bupropionului sunt insomnia, cefaleea şi xerostomia).
2. Profilaxia secundară: imunostimularea cu produşi bacterieni poate preveni frecvența exacerbărilor (Broncho-Vaxom 1cp/zi, 10 zile/lună, 3 luni consecutiv).

Tratamentul curativ

1. Bronhodilatatoarele reprezintă *medicația de elecție* în tratamentul BPOC (tabelul II); relaxează musculatura bronşică şi ameliorează dispneea. Se utilizează cu predilecție administrarea inhalatorie prin aerosoli, spacere, dispozitive cu pulbere sau diskhaler.

Bronhodilatatoarele se clasifică în 3 categorii:

I. Betamimeticele acționează asupra receptorilor β_2 de la nivel traheobronşic. Activează proteinele G determinând creşterea intracitoplasmatică de AMP_c. Pot fi cu durată scurtă de acțiune sau cu durată lungă de acțiune:

- Betamimeticele cu *durată scurtă de acțiune*: **Salbutamol** (Ventolin), **Fenoterol** (Berotec), **Terbutalină** (Bricanyl). Au efecte imediate cu durată de acțiune între 4-6 ore. Se administrează în criză 1-2 puff-uri, dar nu mai mult de 8 puff-uri/zi. Efecte secundare: tahicardie, hipopotasemie, tremor; folosirea în mod regulat poate determina tahifilaxie;
- Betamimeticele cu *durată lungă de acțiune*: **Salmeterol** şi **Formoterol** 1 puff x 2/zi; efectul bronhodilatator se instalează în 10-15 minute de la inhalare şi durează 12 ore; din acest motiv nu se prescriu în criza de brohospasm; reprezintă tratament de fond în BPOC;

II. Anticolinergicele sunt preparate de elecție în BPOC stadiile II-IV; facilitează bronhodilatația prin blocarea receptorilor muscarinici M_1, M_2, M_3. **Bromura de ipratropium** reduce volumul sputei; durata de acțiune este de 6-8

ore, putându-se administra ca soluție inhalată prin nebulizare sau sub formă de aerosol dozat cu spacer. **Tiotropium** (Spiriva) este un anticolinergic cu durată lungă de acțiune ceea ce permite administrarea în doză unică zilnică. Se prezintă sub formă de capsule de 18 μg cu pulbere inhalatorie. Efectele adverse sunt minime: xerostomie, retenție urinară, constipație, uneori apariția unui gust metalic;

III. Metilxantinele reduc tonusul musculaturii netede prin acțiune directă inhibând fosfodiesteraza. Stimulează central respirator bulbar, cresc clearance-ul muco-ciliar, au efect inotrop pozitiv şi cresc debitul cardiac. Efectele adverse sunt reprezentate de tahicardie, palpitații, grețuri, vărsături, convulsii (mai ales în cazul administrării i.v. rapide). Preparatul **Miofilin** se poate administra i.v. (fiole de 240mg) în sindromul obstructiv sever. Formele retard (**Teotard 200mg, Teotard 350mg**) sunt utilizate în cazul asocierii sindromului de apnee în somn. Toxicitatea teofilinelor este direct proporțională cu doza administrată. Se recomandă precauție la pacienții vârstnici care pot prezenta un timp de înjumătățire prelungit. La aceşti pacienți este necesară monitorizarea teofilinemiei (valori normale = 15-20 g/ml).

Tabelul II. Schemă generală de tratament în funcție de stadiul BPOC

Stadiul	Medicația
BPOC stadiul I	Betamimeticele cu durată scurtă de acțiune *la nevoie*
BPOC stadiul II	Betamimeticele cu durată lungă de acțiune (unice sau în asociere) + Betamimeticele cu durată scurtă de acțiune *la nevoie* + Reabilitare pulmonară
BPOC stadiul III	Betamimeticele cu durată lungă de acțiune (unice sau în asociere) + Betamimeticele cu durată scurtă de acțiune *la nevoie* + Reabilitare pulmonară + Corticosteroizi inhalatori
BPOC stadiul IV	Betamimeticele cu durată lungă de acțiune (unice sau în asociere) + Betamimeticele cu durată scurtă de acțiune *la nevoie* + Reabilitare pulmonară + Corticosteroizi inhalatori + Oxigenoterapie de lungă durată

2. Corticosteroizii acționează prin diminuarea edemului mucoasei bronşice şi a hipersecreției. Efectul terapeutic se instalează după 3-7 zile de tratament (nu sunt activi în criză). Corticosteroizii inhalatori se recomandă la

pacienții simptomatici cu VEMS < 60% şi cu exacerbări frecvente. Nu se indică ca monoterapie în BPOC. CS inhalatori nu influențează rata declinului VEMS. Corticosteroizii i.v. (Hidrocortizon hemisuccinat) sunt rezervați formelor ce asociază insuficiență respiratorie cu hipoxemie şi hipercapnie. Corticoterapia orală cronică este contraindicată datorită efectelor adverse (osteoporoză, imunodepresie, miopatie cortizonică, hiperglicemie) ce pot agrava insuficiența respiratorie. Asocierea dintre un corticosteroid inhalator şi un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune (ex. **Seretide: Fluticazonă + Salmeterol**) îmbunătățeşte funcția pulmonară, ameliorează calitatea vieții şi reduce numărul exacerbărilor.

3. Antibioticoterapia este utilă în perioadele de acutizare; sunt recomandate antibioticele cu spectru larg.

4. Mucoliticele (Bromhexin, Acetilcisteina, Erdosteina) cresc clearance-ul sputei şi lizează dopurile de mucus. Ultimele două diminuă stresul oxidativ prin efectele lor antioxidante.

5. Alte medicamente: Fenspirid (Eurespal) antagonizează mediatorii chimici ai inflamației responsabile de edem, hipersecreție, bronhoconstricție.

c. Intervențională: manevre endoscopice pentru reducerea volumelor pulmonare

d. Chirurgicală

Tratamentul chirurgical se ia în considerare doar în cazurile grave de BPOC fără ameliorare la alte metode de tratament. Pentru tratamentul chirurgical se selecționează pacienții cu VEMS < 35%, PaO_2 < 55-60 mmHg, $PaCO_2$ > 50 mmHg cu semne de hipertensiune pulmonară. **Bulectomia** este rar recomandată, beneficiul observându-se doar la pacienții ce au sistat fumatul. **Pneumectomia subtotală** se realizează doar în cazurile unor pacienți cu emfizem sever. **Reducerea chirurgicală a volumului pulmonar** se indică în scopul creşterii elasticității prin disecția mai multor regiuni ale plămânului hiperdestins la pacienții cu emfizem difuz, neomogen. **Transplantul pulmonar** se indică în BPOC stadiul IV cu VEMS < 25% din valoarea prezisă, PaO_2 < 55 mmHg, $PaCO_2$ > 60 mmHg şi hipertensiune pulmonară secundară.

Managementul exacerbărilor BPOC. Exacerbarea reprezintă orice eveniment apărut în evoluția naturală a bolii care accentuează dispneea, tusea şi expectorația pacientului. Infecțiile bronşice sunt cele mai fecvente cauze ale exacerbărilor. Agenții bacterieni implicați sunt: Haemophilus influenzae,

Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophilla, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa. Dintre virusuri s-a remarcat o prevalență crescută a virusurilor gripale şi paragripale, rinovirusurile, adenovirusurile. Terapia de urgență în exacerbarea BPOC urmăreşe corectarea oxigenării tisulare, ameliorarea bronhospasmului şi tratamentul etiologic.

Corticosteroizii sistemici sunt indicați în exacerbările formelor medii sau severe. Ameliorează simptomatologia şi întârzie apariția de noi exacerbări. Durata tratamentului este de 7-10 zile cu scăderea progresivă a dozelor. Pe perioada corticoterapiei se recomandă regim alimentar hiposodat şi hipoglucidic, cu administrarea de protectoare gastrice şi monitorizarea glicemiei.

Uzual, antibioterapia este empirică: beta-lactamine (Augmentin 1g x 2/zi), cefalosporine de generația a II-a (Cefuroxim 500mg x 2/zi) şi a III-a (Ceftriaxonă 1g x 2/zi), fluorochinolone (Ciprofloxacină 500mg x 2/zi, Levofloxacină 500-1000mg/zi, Moxifloxacină 400mg/zi), macrolide (Claritromicină 250-500mg x 2/zi); durata tratamentului este de 7-10 zile.

Indicațiile de spitalizare în cazul exacerbării BPOC

- dispnee de repaus
- tahipnee (FR > 25/minut)
- tahicardie (FC > 110/minut)
- $SaO_2 < 90\%$
- alterarea stării de conşiență
- cianoza severă cu tendința netă de agravare
- prezența semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă (edemele gambiere, turgescența jugularelor, hepatomegalia)
- instabilitatea hemodinamică
- folosirea muşchilor respiratori accesori

Ventilația mecanică asistată se poate administra fie pe cale *invazivă*, fie *non-invaziv*. Dacă este accesibilă, ventilația non-invazivă reprezintă tratamentul de elecție în exacerbările BPOC refractare la tratamentul conservator. Dezavantajele ventilației non-invazive sunt: corectarea mai lentă a anomaliilor schimburilor de gaze, incapacitatea aspirației secrețiilor din căile aeriene, posibilitatea apariției distensiei gastrice.

Criteriile de admitere în secția Terapie Intensivă (intubație + ventilație mecanică)

- dispnee severă, epuizantă, refractară la tratamentul inițial cu mişcări paradoxale ale abdomenului
- FR > 35 respirații/minut
- starea confuzională sau coma
- $PaO_2 < 50$ mmHg
- $PaCO_2 > 70$ mmHg
- acidoza respiratorie severă (pH < 7,25)
- complicațiile cardiovasculare (hipotensiune, şoc)
- instabilitatea electrică exprimată prin aritmii grave
- eşecul ventilației non-invazive
- stopul respirator

Efectele adverse asociate ventilației invazive sunt pneumonia şi barotrauma. Decesul în exacerbarea BPOC este condiționat de expresivitatea acidozei respiratorii, prezența comorbidităților şi de necesitățile ventilației asistate.

Tratamentul adițional în BPOC

- *Diureticele* se administrează în cazul asocierii insuficienței cardiace
- *Beta-blocantele* sunt de obicei bine tolerate şi sunt indicate în cazul asocierii bolii coronariene
- *Anticoagulantele* sunt indicate în poliglobulia severă (Ht>60%), hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar decompensat, tromboembolism pulmonar, embolia pulmonară cu ameliorarea reologiei sangvine
- *Flebotomia* (sângerarea) se recomandă în acutizările cu Ht>60%; poate ameliora simptomele neurologice.

Monitorizarea pacientului cu BPOC

- asistență educațională pacientului şi familiei acestuia pentru o mai bună complianță terapeutică
- materiale informative pentru pacienți
- examinare medicală bianuală cu recoltarea probelor biologice
- evaluare spirometrică bianulă
- evaluare radiologică pulmonară la fiecare acutizare infecțioasă a bolii sau decompensare a funcției cardiace şi/sau pulmonare

- evaluarea stării psihice, tratamentul anxiolitic ± antidepresiv la nevoie (atenție la deprimarea SNC)
- majoritatea pacienților pot fi tratați în condiții de ambulatoriu după un program individual, elaborat de medicul curant
- se spitalizează doar bolnavii cu acutizări severe (creşterea hipoxemiei, apariția sau progresia hipercapniei, decompensarea cordului pulmonar).

PROGNOSTIC

Evoluția poate fi progresivă către insuficiență respiratorie cronică şi cord pulmonar cronic prin suprasolicitarea şi hipertrofia cordului drept secundară HTP, cu alternanța perioadelor de exacerbare cu cele de remisiune. Exacerbările apar frecvent după infecții respiratorii acute, expunerea la noxe şi se caracterizează prin febră sau subfebrilitate, intensificarea dispneei şi a tusei cu sau fără wheezing, purulența sputei. Acutizările BPOC conduc la hipoxemie progresivă. Cauze agravante ale BPOC sunt: dezechilibrele metabolice, fenomenele tromboembolice (favorizate de poliglobulie), decompensările cardiace, aritmiile (tulburările de ritm şi/sau de conducere), medicația deprimantă a SNC, fracturile costale asociate traumatismelor toracice. Complicațiile cardiace sunt cele mai grave. Prognosticul se evaluează în funcție de valorile VEMS:

- VEMS > 50% şi pacient cu vârsta < 60 ani – speranța de viață la 5 ani este de aproximativ 90%;
- VEMS < 50% şi pacient cu vârsta > 60 ani – supraviețuirea la 5 ani este de circa 75%;
- scăderea accelerate a VEMS-ului – supraviețuirea la 10 ani este de aproximativ 30%;
- VEMS < 750 ml se asociază cu mortalitate crescută.

Factorii de prognostic negativ sunt: vârsta înaintată (peste 70 de ani), tahicardia de repaus, valorile scăzute ale VEMS-ului, hipoxemia severă şi prezența hipercapniei, prezența cordului pulmonar cronic, prezența comorbidităților (insuficiența cardiacă, insuficiența renală şi/sau hepatică)

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Miron BA (sub redacția). Pneumologie. Editura Universitară „Carol Davilla“, Bucureşti, 2008.

2. Mihălțan F. Algoritm de diagnostic în pneumologie. Editura Curtea Veche, Bucureşti, 2007.
3. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011;155(3):179-191.
4. Global Initiative for Chronic Obstructuve Lung Disease – Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2014
5. Laurent Karila. Book Des ECN. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu“ U.M.F. Cluj-Napoca, 2011.
6. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
7. National Heart Lung and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2009 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2009.

PNEUMONIILE BACTERIENE ŞI VIRALE

CONSIDERAȚII GENERALE

Evoluția tehnicilor şi sistemelor de abordare terapeutică din ultimele decenii a transformat pneumonia dintr-o boală unică, relativ uşor de depistat şi tratat cu mijloacele aflate la îndemâna tuturor medicilor, într-o familie de forme clinice date de factori favorizanți şi declanşanți numeroşi şi diferiți, astfel încât necesitatea identificării agentului cauzal devine un element cheie în stabilirea tratamentului pentru a obține rezultatele scontate.

În pofida diversificării opțiunilor de antibioterapie, incidența şi prevalența bolii rămân crescute la grupele de vârstă extreme (copii şi vârstnici) şi în țările cu nivel modest de dezvoltare economică; este principala cauză de mortalitate la copii (mai ales la sugari), cele mai mari valori înregistrâdu-se în India, China şi Pakistan.

Pneumoniile sunt cele mai frecvente infecții nosocomiale fatale din secțiile de terapie intensivă şi reprezintă o problemă majoră de sănătate în compartimentele de îngrijire a bolnavilor vârstnici, unde prevalența poate ajunge la valori de 50 ori mai mari în comparație cu vârstnicii îngrijiți la domiciliu.

În S.U.A., în fiecare an, peste 1 milion de persoane cu vârsta peste 65 de ani fac pneumonie, reprezentând a doua cauză de spitalizare şi a patra cauză de deces. Pneumonia este de obicei evenimentul fatal care survine în evoluția unor pacienți cu suferințe cronice severe şi îndelungate (DZ, IC, BPOC, neoplazie, demență), motiv pentru care a fost supranumită „prietena bătrânului".

Pneumonia se clasifică în topul primelor 10 cele mai costisitoare boli, atât în perioada de spitalizare cât şi în perioada de îngrijire la domiciliu (Medicare, Medicaid). Apare mai frecvent la bărbați vs femei şi la rasa neagră vs rasa albă.

DEFINIȚIE

Pneumonia este o inflamație de natură infecțioasă bacteriană a parenchimului pulmonar, localizată lobar, segmentar sau lobular.

CLASIFICARE

- În funcție de agentul etiologic:
  - bacteriene
  - virale
  - fungice
  - parazitare
- În funcție de starea plămânului pe care survine infecția:
  - pe plămân sănătos – pneumonii primare
  - pe plămân afectat anterior – pneumonii secundare
- În funcție de mediul unde s-a contractat infecția:
  - în comunitate – pneumonii comunitare
  - în mediu spitalicesc sau de îngrijire de lungă durată – pneumonii nosocomiale

ETIOLOGIE

- **Agenții etiologici ai pneumoniilor**

A. Bacterii şi bacteria-like

- pneumococ
- streptococ
- stafilococ
- Haemophillus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Pseudomonas aeruginosa
- Legionella sp.
- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydophila pneumoniae
- anaerobi

B. Viruşi

- virusul gripal şi paragripal
- adenovirusuri
- virusul sincițial respirator
- virusul citomegalic

C. Fungi

- Candida albicans
- Aspergillus

- Histoplasma

D. Paraziți

- Pneumocystis carinii

➢ ***Etiologia pneumoniilor în funcție de grupa de vârstă şi mediul de contactare al bolii***

A. Pneumonia comunitară la copil

- streptococ
- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia pneumoniae
- bacili gram-negativi (în special la nou născut)
- virusuri (în special în primii an de viață)
- stafilococ (în special în primele luni de viață)

B. Pneumonia comunitară la adult

- pneumococ
- Haemophilus influenzae
- Chlamydia pneumoniae (2-5% din cazuri)
- Mycoplasma pneumoniae
- virusul sincițial respirator
- virusul gripal şi paragripal

C. Pneumonia nosocomială - germeni oportunişti sau suprainfecții cu germeni multiplu rezistenți la antibiotice

- bacili gram-negativi: Pseudomonas, Klebsiella, Proteus
- stafilococ
- Haemophilus influenzae
- Legionella pneumophila
- Pneumocystis carinii (la imunodeprimați)
- fungi
- virusuri (sincițial respirator, citomegalic), mai ales la transplantați

D. Pneumonia la vârstnic (în 30-50% din cazuri nu se poate identifica agentul patogen

- pneumococ şi Haemophilus influenzae (15-50% din pneumoniile comunitare)
- bacili gram-negativi (40-60% din pneumoniile nosocomiale)
- anaerobi (în special în pneumoniile de aspirație şi la persoanele instituționalizate)

- stafilococ (în special la persoanele instituționalizate sau aflate în servicii de îngrijire pe termen lung)
- Legionella pneumophila
- virusul gripal

➢ ***Factori favorizanți***

- fumatul
- poluarea
- frigul
- malnutriția
- consumul de alcool
- staza pumonară (ex: bronşita cardiacă)
- obstrucția bronşică (ex: bronşita cronică, astmul bronşic)
- medicație cortizonică prelungită
- tratamente repetate cu antibiotice
- tratamente medicamentoase ce scad aciditatea gastrică
- utilizare abuzivă de sedative/tranchilizante datorită riscului crescut de aspirație

PATOGENIE

Colonizarea infecțioasă a plămânului se datorează ruperii echilibrului dintre factorii de apărare (pulmonari şi generali) şi factorii agresivi, microbieni.

A. Scăderea factorilor de apărare:

- alterarea stării de conştiență, cu tulburări de deglutiție şi aspirația secrețiilor orofaringiene (ex. comă prin intoxicații sau anestezia generală)
- distrugerea celulelor ciliate ale aparatului respirator şi afectarea capacității bactericide a fagocitelor (post-viroze, în special postgripă)
- defecte ciliare congenitale
- edem interstițial, în special asociat cu hipoxie şi acidoză
- deficiențe ale apărării imunitare sistemice:
    - granulopenii dobândite, eventual iatrogene (chimioterapice, antiinflamatorii nesteroidiene)
    - defecte imune congenitale
    - stări imunodepresive (spontane sau iatrogene)

B. Creşterea agresivității microbiene:

- cantitativă - drenaj masiv de germeni din focarele de infecție supurative ale căilor aeriene superioare
- calitativă prin:
    - capsulă polizaharidică ce conferă rezistență la fagocitoză (pneumococ, Klebsiella, H. influenzae);
    - exotoxine elaborate de germeni (pseudomonas)

Căi de propagare ale infecției:

- aeriană
- hematogenă (frecvent responsabilă de apariția formei bronhopneumonice)
- prin contiguitate – de la focare septice de vecinătate (traumatisme, chirurgia abdomenului)
- prin aspirație

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pneumoniei comunitare cu pneumococ

a. Clinic

Simptome: debut brusc, în plină stare de sănătate prin

- dispnee de intensitate variabilă
- semne generale ale infecției: febră, frisoane, astenie
- junghi toracic secundar inflamației pleurei parietale prin contiguitate
- tuse, inițial seacă, ulterior productivă, cu expectorație ruginie

Examenul fizic

- stare generală influențată ± herpes nazo-labial ± congestia pometului de partea afectată
- febră în platou
- tahipnee
- sindrom de condensare pulmonară:
    - matitate locală
    - exagerarea transmiterii vibrațiilor vocale
    - focar de raluri crepitante ± suflu tubar
- tahicardie ± scăderea TA
- dureri în etajul superior al abdomenului în localizările lobare inferioare

b. Explorări paraclinice

- prezența sindromului inflamator:

- leucocitoză cu neutrofilie şi deviaţia formulei leucocitare spre stânga (prezenţa de neutrofile nesegmentate) sau leucopenie (semn de gravitate)
- creşterea VSH
- valori crescute ale proteinei C reactive
- creşterea fibrinogenului sau a altor reactanţi de fază acută (ex: procalcitonina)

- examenul bacteriologic al sputei – pentru identificarea agentului etiologic şi antibiogramei
- hemoculturi - pozitivarea lor duce la prelungirea tratamentului cu 14 zile

Investigaţia bacteriologică nu este necesară la pacienţii fără semne de gravitate ce primesc primul tratament antibiotic în ambulatoriu.

- investigaţii rezervate cazurilor grave, care nu au o cauză aparentă şi/sau care nu răspund la tratamentul uzual corect administrat:
    - testarea pentru antigenii solubili urinari Legionella şi pneumococ
    - fibroscopie cu lavaj bronhiolo-alveolar şi examinarea bacteriologică a aspiratului traheal
    - examen bacteriologic al lichidului pleural
    - examenul serologic (Mycoplasma, Chlamydia, Legionella)

c. Metode imagistice

Radiografia toracică (faţă şi profil) se face la toţi pacienţii şi relevă imaginea clasică de sindrom de condensare alveolară: opacitate de formă triunghiulară, cu vârful la hil, de intensitate mare, sistematizată (lob/segment) şi cu bronhogramă aerică păstrată.

d. Sinteza diagnosticului

Examenul clinic şi explorarea radiologică sunt înalt sugestive pentru diagnosticul de pneumonie, prezenţa anumitor elemente putând orienta către un anumit agent etiologic. Tabloul clasic desris poate fi însă mult atenuat din cauza utilizării largi a antibioticelor fără prescripţie medicală. Diagnosticul de certitudine necesită identificarea exactă a germenului şi antibiograma asociată. Se va ţine cont de faptul că anumiţi factori de risc favorizează infecţia cu germeni particulari şi antibioterapia aleasă trebuie să acopere organismele potenţial implicate.

Scoruri de gravitate

1. Scorul CURB 65 atribuie câte un punct pentru următoarele criterii:

- **C**onfuzie
- **U**remie >20 mg/dl
- **R**espirație >30/min
- **P**resiune arterială – sistolică <90 mmHg sau diastolică < 60mmHg
- **V**ârsta > 65 ani

Un scor de 2 impune spitalizarea (mortalitate >5%) iar peste 2 trebuie evaluată necesitatea de spitalizare în ATI (mortalitate 20-30%).

2. Scorul PSI clasează pacienții în 5 clase şi ia în considerare:

- elemente demografice: vârsta, genul, dacă pacientul este instituționalizat
- existența comorbidităților
- alterarea semnelor generale: confuzie mentală, temperatura < 35°C sau > 40°C, tahicardie > 125/min, TAs < 90mmHg sau frecvența respiratorie >30/min
- modificări ale parametrilor biologici: retenție azotată, hiponatremie, hiperglicemie, anemie
- anomalii gazometrice (PaO_2 < 60 mmHg, $PaCO_2$> 50 mmHg, pH < 7,35)
- prezența unui epanşament pleural

Scorul este complex de calculat manual şi este destinat identificării pacienților cu risc scăzut (clasele 1-3) ce pot fi tratați în ambulatoriu. Aceste elemente trebuie însă corelate cu tabloul clinic şi social al pacientului.

3. Factori de risc de mortalitate:

- vârsta > 65 ani
- insuficiență cardiacă congestivă
- boală cerebrovasculară (AVC, AIT)
- boală renală cronică
- boală hepatică cronică
- diabet zaharat dezechilibrat
- BPOC
- status imunodeprimat (corticoterapie pe cale generală sau tratament imunosupresor în ultimele 6 luni, splenectomie, chimioterapie în ultimele 6 luni, SIDA, caşexie)
- spitalizare în cursul anului
- antecedente de pneumonie bacteriană
- instituționalizare

Criterii de spitalizare

- cianoză
- durere toracică intensă
- afectare pulmonară severă (atingere multilobară, leziuni cavitare, pleurezie para-pneumonică)
- eşec al antibioterapiei de primă intenție
- prezența factorilor de risc
- semne de gravitate imediată: confuzie, tahicardie ≥ 125 bătăi/min, tahipnee ≥ 30 resp/min, 35°C < T ≥ 40°C, cianoză, TA < 90/60 mmHg
- GA < 4000/mm^3 sau > 20.000/mm^3
- tulburări de coagulare
- anemie (Hb < 9 g/dl)
- insuficiență renală (uree > 50 mg/dl, creatinina > 1,2 mg/dl)
- hipoxie (PaO_2 < 60 mmHg) sau hipercapnie ($PaCO_2$ > 50 mmHg)
- hipoalbuminemie
- criterii complementare ce impun spitalizarea indiferent de gravitate:
    - pacienții dependenți care nu îşi pot lua sau nu înțeleg că trebuie să urmeze tratamentul
    - pacienții care nu îşi pot plăti tratamentul
    - pacienții izolați geografic, care nu au acces rapid la o structură medicală
    - pacienții la care tratamentul oral nu este posibil (intoleranță digestivă, tulburări de tranzit)

➢ **Diagnostic diferențial**

- Alte cauze de sindrom de condensare:
    - afectarea lobară din tuberculoza pulmonară
    - neoplasmul pulmonar (lobita neoplazică)
    - atelectazia pulmonară
    - abcesul pulmonar înainte de evacuare
    - infarctul pulmonar
- Alte sindroame febrile

➢ **Complicații**

- Generale
    - toxice:
        - nefrită
        - hepatită
        - miocardită

- septice:
  - pericardită
  - endocardită
  - otită
  - septicemie cu metastaze septice → abcese cerebrale, renale, hepatice, etc
- insuficiență respiratorie acută

- Locale
  - pleurezie parapneumonică (evoluează în paralel cu pneumonia)
  - pleurezie metapneumonică (evoluează la distanță de pneumonie)
  - abcedarea → supurația pulmonară
  - cronicizare → bronşiectazie, pioscleroză

STRATEGIA TERAPEUTICA

A. tratamentul profilactic

- evitarea condițiilor favorizante de mediu (frig, umezeală, epuizare fizică, expunere la pulberi)
- evitarea aglomerațiilor în cursul epidemiilor de tip gripal la persoanele cu risc crescut (copii, bătrâni, tarați, anergici)
- vaccinare antipneumococică (unică, fără rapel) la persoanele cu capacitate de apărare scăzută (bronşitici, etilici, diabetici); există două vaccinuri disponibile: unul ce acoperă 23 de serotipuri (Pneumo23) indicat la adulți şi un altul heptavalent (Prevenar) care este indicat a se efectua de rutină la toți copiii sub 3 ani
- vaccinare antigripală la pacienții > 65 de ani sau cu tare semnificative (insuficiență cardiacă, hepatică, renală, respiratorie, diabet zaharat, la cei internați în instituții de îngrijire şi la personalul medical)
- asigurarea condițiilor de igienă standard în spitale şi în instituțiile de îngrijire

B. tratamentul curativ

a. Non-farmacologic

- repaus la pat în cursul perioadei febrile şi încă 3 zile după defervescență, cu trunchiul uşor ridicat, în cameră bine aerisită, la 18-20°C
- se va asigura o bună umidifiere a aerului prin plasarea de vase cu apă pe calorifer
- în cursul perioadei febrile alimentația va fi lichidă şi semilichidă (ceaiuri, sucuri de fructe, compoturi, lapte, iaurt, griş, orez, piure de zarzavat

sau cartofi, bulion de carne, supe de legume); după defervescență se trece treptat la alimentația normală
- hidratare corectă, p.o. sau, dacă pacientul nu are toleranță digestivă sau este în stare foarte gravă, i.v., asigurând un aport de 3000-4000 ml/zi şi asociind NaCl (8-10 g/zi) pentru a compensa pierderile prin transpirație şi polipnee
- igienă bucală prin clătire de 3-4 ori/zi cu soluții bicarbonatate, sau chiar ceai de muşețel, urmate de badijonaj cu glicerină boraxată
- prevenirea escarelor prin ajutarea pacientului să-şi schimbe periodic poziția în pat şi prin controlul aşternutului şi pijamalei (să nu facă cute)

b. Farmacologic

➢ **Simptomatic:**
- febra - antitermice: noraminofenazonă, 1 f i.v. de câte ori este necesar
- junghiul toracic - antalgice, aplicații locale calde
- tusea neproductivă, chinuitoare - antitusive: codeină, 150 mg x 2-3 ori/zi
- tusea poductivă - expectorante şi mucoregulatoare
- agitația, insomnia, delirul - diazepam

➢ **Etiologic = tratamentul antibiotic**

Tratmentul antibiotic se inițiază, de preferat, după recoltarea probelor biologice utile diagnosticului etiologic (spută, hemoculturi) şi se începe, de obicei, cu antibioticul sau asocierea de antibiotice care se potriveşte cel mai bine suspiciunii clinico-paraclinice. Astfel, tratamentul se va desfăşura în etape:

Etapa I = tratament la domiciliu

a. La pacienții fără indici de gravitate, tratamentul se poate face la domiciliu, p.o. cu:
- Ampicilină sau Amoxicilină, 1 g x 3 /zi, 7-10 zile sau
- Doxicilină sau alt macrolid oral

b. La pacienții care au cel puțin un criteriu de gravitate se poate propune:
- Amoxicilină + Acid clavulanic (Augmentin) 2 cp x 3/zi (1 cp = 500/125 mg)
- o chinolonă de generația a treia: Moxifloxacină 400 mg/zi sau Levofloxacină 500 mg/zi.

c. La pacienții care au un criteriu de gravitate şi cu patologii respiratorii cronice asociate sau cu antibioterapii anterioare multiple
- Levofloxacin 500 mg/zi ± Augmentin sau un macrolid (Claritromicină)

Etapa II = spitalizare, dacă după 48-72 ore de tratament corect nu s-au obținut semne patente de ameliorare conform antibiogramei; dacă nu avem rezultatul la probele biologice se optează pentru o asociere de antibiotice care să acopere un spectru antibaterian cât mai larg:

- Augmentin i.v., 1 fl x 3-4 ori/zi (1 fl = 1000/200 mg) sau cefalosporină de generația a III-a (vizând bacilii gram-negativi şi pneumococul): Cefotaxim (1g i.v. x 3/zi) sau Ceftriaxonă, 1-2g/zi (injecție unică)
- ± o chinolonă de generația a III-a antipneumococică: Moxifloxacină p.o. 400 mg/zi sau Levofloxacină p.o. 500 mg/zi sau
- ± Claritromicină 500 mg x 2/zi

Etapa III: după identificarea germenului şi obținerea antibiogramei, tratamentul antibiotic se poate modifica dacă rezultatele nu sunt mulțumitoare, luând totuşi în considerare şi alte cauze posibile de eşec terapeutic:

- tuberculoză
- obstacol bronşic al drenării
- germeni rezistenți
- asociere microbiană
- diabet zaharat ignorat (risc ridicat de stafilococ)
- imunodepresie

Criterii de eficacitate a tratamentului

- scăderea febrei (trebuie să dispară după 2-3 zile de tratament)
- ameliorarea hemodinamică progresivă
- ameliorarea hematozei pulmonare
- ameliorarea clinică cu scăderea dispneei
- ameliorarea radiologică nu apare decât tardiv, după 7 sau chiar 14 zile, cu persistența imaginilor radiologice până la o lună, mai ales la pacienții în vârstă

Particularități ale tratamentului etiologiei pneumococice

- Penicilina rămîne antibioticul de elecție deoarece este eficientă în 90% dintre cazuri dar este tot mai frecvent înlocuită de Ampicilină
- în cazul tratamentului oral se va prefera utilizarea Amoxicilinei (1 g x 3/zi p.o.) în locul Ampicilinei din cauza absorbției digestive mai bune
- în caz de hipersensibilitate la penicilină, se vor evita şi penicilinele de semisinteză (80% reacții încrucişate), preferându-se macrolide (Claritromicină 500 mg x 2/zi, 7-10 zile) deşi, datorită utilizării lor ne-

discriminatorii, rezistența pneumococului la macrolide este în creştere (în unele zone >30% din suşe)

- răspunsul terapeutic este în general prompt, febra scăzând la 24 de ore de la începerea tratamentului în 60% dintre cazuri (85% dintre cazuri la 48 de ore); concomitent, reapare apetitul, dispărând treptat acuzele şi semnele clinice.

FORME CLINICO-ETIOLOGICE DE PNEUMONIE

1. Pneumonia cu streptococ

- precedată de o infecție streptococică (amigdalită, erizipel, septicemie), eventual în context epidemiologic sugestiv
- debut insidios, cu ascensiune febrilă progresivă şi frisoane repetate
- clinic: contrast între semnele fizice discrete (focare de submatitate şi crepitante pe ambele arii) şi starea generală gravă, cu dispnee şi cianoză
- radiologic: focare mici de condensare de intensitate subcostală pe ambele arii (caracter lobular, bronhopneumonic)
- biologic: titrul ASLO > 400 U/ml + evidențierea streptococulului la examenul bacteriologic direct al sputei
- evolutiv: tendință crescută la complicații purulente (prin producere de hialuronidază şi fibrinolizină): pleurezie, pericardită, mediastinită, abcedare
- tratamentul comportă două situații:
    - streptococul penicilino-sensibil – tratamentul se face la fel ca la pneumococ
    - streptococul penicilino-reziatent (secretor de beta-lactamază):
        - Augmentin i.v. 1 fl x 3/zi sau Cefotaxim i.v. 1g x 3/zi + Claritromicină p.o. 500 mg x 2/zi sau Levofloxacină p.o. 500 mg/zi

2. Pneumonia cu stafilococ

- 5% din pneumoniile bacteriene comunitare, 10% din pneumoniile intraspitaliceşti şi poate atinge 5-20% din cazuri în cursul epidemiilor de gripă
- apare de obicei pe un teren predispozant: copii sau bătrâni anergizați de gripă, rujeolă sau tuse convulsivă, tarați (prin diabet, alcoolism, insuficiență hepatică sau renală cronică) sau mediu intraspitalicesc (infecții oportuniste)

- poate fi precedată de o infecție stafilococică cutanată (cale hematogenă de însămânțare) sau de o infecție respiratorie superioară descendentă (cale bronhogenă)
- debut insidios: ascensiune febrilă lentă, cu frisoane repetate, urmate de transpirații abundente
- în perioada de stare: stare generală gravă, tuse cu expectorație purulentă cu striuri sanghinolente, dispnee severă şi cianoză, elemente ce pot evolua rapid spre insuficiență respiratorie acută
- ascultator pulmonar: zone multiple, mici, de condensare ce sugerează caracterul bronhopneumonic
- radiologic: zone opace multiple, unele centrate de microclarități (pneumatocele), prezentând uneori niveluri hidroaerice, asociate eventual cu complicații pleurale (pleurezie, hidropneumotorax)
- laborator: leucocitoză cu neutrofilie sau leucopenie (semn de gravitate deosebită), putând fi însoțită de anemie şi trombocitopenie
- se complică frecvent cu septicemie cu metastaze septice şi abcese (cerebrale, renale, hepatice)
- tratamentul etiologic comportă două situații :
    - în cazul stafilococului meticilino-sensibil (80% din cazuri în infecțiile comunitare) se utilizează Oxacilină sau Cloxacilină sau Nafcilină câte 1-2 g x 4-6 ori/zi + Gentamicină 3-5 mg/kgc/zi sau Amikacină 15 mg/kgc/zi
    - în caz de stafilococ meticilino-rezistent, de alergie la peniciline sau de eşec, se apelează la tratament i.v. exclusiv cu Vancomicină, 1g în 30 minute (doza de încărcare), apoi 1g la 12 h în perfuzie continuă cu monitorizarea nivelurilor serice sau Teicoplamină. 400 mg la 12h în primele 36 ore şi apoi 400 mg/zi, sau Linezolid; utilizarea chinolonelor nu este de primă intenție din cauza rezistențelor din ce în ce mai frecvente
- tratamentul va dura minim 2 săptămâni (4-6 săptămâni în caz de septicemii).

3. Pneumonia cu Klebsiella
- teren predispozant anergic
- debut brusc, de tip pneumococic
- febră moderată, tuse cu expectorație sanghinolentă

- stare generală foarte gravă cu tendință la colaps, insuficiență respiratorie acută, ileus paralitic, delir
- biologic: leucocitoză moderată, adesea leucopenie
- radiologic: opacități plurilobulare, de intensitate mare, cu tendință la confluare, depăşind limitele lobare, eventual cu microclarități (microabcese)
- evoluție gravă, cu tendință la complicații septice (abcedare, metastaze septice), cronicizare (bronşiectazie, abcese cronice, piosceroză) şi deces (cca 40% din cazuri)
- tratamentul etiologic de elecție se face cu:
    - cefalosporine de generația a III-a (Cefotaximă, Ceftriaxonă) + Gentamicină sau Kanamicină
    - în caz de alergie la cefalosporine - Aztreonam 1 g x 2-3 ori/zi i.m. sau i.v.
    - în formele rezistente - Carbapenemă (Imipenem/Cilastatină, Meropenem) 1g x3/zi
- tratamentul se face în perfuzie şi durează timp de minim 3 săptămâni (6 săptămâni în caz de abcedare, empiem pleural sau metastaze septice).
- tratamentul chirurgical - rezecție segmentară sau lobară, în formele cronice, cu piosceroză, abcese cronice sau bronşiectazie.

Tabelul I. Opțiuni terapeutice antibiotice în funcție de agentul etiologic în pneumonii

AGENTUL BACTERIAN	ANTIBIOTICUL DE ELECȚIE	DURATA TRATAMENTULUI
Pneumococ	Penicilina G, 400.000-600.000 U.I x 4/zi, i.m. sau i.v. sau Amoxicilin p.o. 1 g x 3/zi sau Claritromicină p.o. 500 mg x 2/zi	3 zile după defervescență
Streptococ Streptococ forme rezistente	La fel ca pentru pneumococ Augmentin i.v. 1 fl x 3/zi sau Cefotaxim i.v. 1g x 3/zi + Claritromicină p.o. 500 mg x 2/zi sau Levofloxacină p.o. 500 mg/zi	14 zile după defervescență

AGENTUL BACTERIAN	ANTIBIOTICUL DE ELECȚIE	DURATA TRATAMENTULUI
Stafilococ meticilino-sensibil Stafilococ meticilino-rezistent	Oxacilină, 2 g x 4-6 prize / zi + Gentamicină, 80 mg x 3 / zi Vancomicină i.v. sau Teicoplamid i.v. Linezolid i.v.	Minim 14 zile
Klebsiella	Ceftriaxonă, 1 g x 3/zi i.v. + Gentamicină, 80 mg x 3/zi i.v. sau Aztreonam sau Meropenem	Minim 21 de zile
Pseudomonas	Ceftazidim i.v. 1 g x 3/zi sau Ticarcilină, 5 g x 4 / zi i.v. sau Aztreonam + Ciprofloxacin i.v. sau Levofloxacin p.o.	Minim 21 de zile
H.influenzae	Ampicilină 500 mg + Sulbactam 1000 mg (Unasyn) i.v. sau Azytromicină i.v. 500 mg/zi sau Cefotaxim i.v.	14 zile
Anaerobi	Peniclină G, 12-20 mil U.I./24 h în 4 µperfuzii + Metronodazol sau Ciprofloxacin i.v. sau Levofloxacin p.o. sau Gentamicină, 80 mg x 3/zi i.v. sau Cefotaxim i.v.	Minim 14 zile
Legionella	Azytromicină sau Claritromicină p.o. 500 mg x 2/zi sau Levofloxacin p.o. sau Rifampicină + Eritromicină	14-21 zile

AGENTUL BACTERIAN	ANTIBIOTICUL DE ELECȚIE	DURATA TRATA-MENTULUI
Pneumocystis	Cotrimoxazol, 3 g/zi sau Dapsonă	21 zile
Mycoplasma	Eritromicină, 1 g x 4 / zi sau Claritromicină p.o. 500 mg x 2/zi sau Levofloxacin p.o.	7-14 zile

4. Pneumonia cu Legionella

- debut rapid cu febră, frisoane, tuse seacă
- asociat frecvent cu semne generale:
    - digestive: diaree, dureri abdominale
    - neurologice: confuzie, agitație, cefalee
    - renale: oligurie
- radiologic: opacități alveolare confluente nesistematizate, uneori bilaterale
- diagnostic: imunofluorescență directă din examenul sputei
- tratament: macrolide (Eritromicină, Claritromicină) sau quinolone (Levofloxacin) timp de 10-14 zile

5. Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae

- debut progresiv prin subfebrilități, tuse seacă tenace, astenii, mialgii, cefalee
- radiologic: opacități interstițiale bilaterale
- biologic: anemie hemolitică cu aglutinine la rece (testul Coombs direct pozitiv)
- tratament: macrolide (Eritromicină, Claritromicină) sau quinolone (Levofloxacin) timp de 10-14 zile
- frecvent se înregistrează hiperreactivitate bronşică reziduală

6. Pneumonia nosocomială (hospital-aquired pneumonia)

- debutul apare la cel puțin 48 de ore de la internarea în spital
- include următoarele entități:
    - pneumonia secundară ventilației asistate (ventilator-associated pneumonia, VAP)
    - pneumonia secundară unei intervenții chirurgicale
    - pneumonia pacienților gravi din mediul hospitalier

- pneumonia pacienților cronici asistați medical (healthcare-associated pneumonia)

- agenții etiologici cei mai frecvenți sunt:
  - bacilii gram-negativi (Pseudomonas, Enterobacter, Klebsiella, Proteus)
  - stafilococul auriu
  - germenii multirezistenți
- factorii favorizanți:
  - intubație traheală cu ventilație mecanică (VAP reprezintă 85% din pneumoniile nosocomiale şi apare la 17-23% din pacienții ventilați)
  - tratament antibiotic în ultimele 90 de zile (indiferent de tipul acestuia)
  - intervenții chirurgicale abdominale/toracice
  - vârsta > 70 de ani
  - imunodepresie
  - coexistența unor suferințe organice grave (insuficiență respiratorie, cardiacă, hepatică, renală)
  - existența unor suşe bacteriene multirezistente circulante la nivelul spitalului/secției
  - imobilizare la pat
- nu există simptome, semne sau imagine radiologică patognomonice pentru pneumonia nosocomială; de multe ori acestea pot fi interpretate în contextul instalării unei atelectazii, trombembolism pulmonar sau edem pulmonar interstițial
- examenul bacteriologic al aspiratului traheal poate releva agenți bacterieni care pot fi, în acelaşi timp, cauza infecției dar şi colonişti nevinovați ai arborelui bronşic
- se asociază cu mortalitate crescută (25-50%) în pofida administrării de regimuri antibiotice eficiente; nu se ştie dacă aceste cifre se datorează numai gravității pneumoniei *per se* sau se asociază şi fragilitatea semnificativă a pacientului secundară comorbidităților şi spitalizării
- tratamentul antibiotic

A. Dacă se suspectează diagnosticul de pneumonie nosocomială dar nu se identifică prezența factorilor favorizanți se va iniția un tratament similar pneumoniilor comunitare severe:

- Cefalosporină de generația a treia, Ceftriaxonă i.v. 1g x 2/zi (după primele zile, în caz de evoluție favorabilă, Ceftriaxona poate fi administrată şi i.m. în cazul absenței abordului venos) sau
- Augmentin i.v. în doze mai ridicate 2,2 g x 3/zi sau
- Levofloxacină i.v. 750 mg/zi

B. Dacă se suspectează diagnosticul de pneumonie nosocomială şi se identifică prezența factorilor de risc se inițiază un tratament antibiotic cu spectru larg pe cale i.v:

- Piperacilină/Tazobactam 4,5g x 3/zi sau
- Ceftazidimă 2g x 3/zi
- Imipenem/Cilastatină sau Meropenem 1g x3/zi +
- Ciprofloxacină 600 mg x 2/zi sau Levofloxacină 750 mg x 1/zi sau
- Tobramicină 5 mg/kgc sau Amikacină 15 mg/kgcorp, ambele într-o singură injecție/zi
- Antibiotic de rezervă: Colimicina 50.000 UI/kgc administrată în 3 perfuzii lente (> 1h); în cazul pacienților cu mucoviscidoză sau colonizați cu Pseudomonas multirezis-tent fără alte alternative de tratament se administrează pe cale inhalatorie prin nebulizare (doar cu aparate pneumatice) 1-2 mil UI de 1-3 ori pe zi

C. Dacă se suspectează etiologia stafilococică, la schema anterioară se adaugă:

- Gentamicină 3-5 mg/kgc sau Netilmicină 5 mg/kgc sau
- Vancomicină 1g x 2/zi preferabil în perfuzie continuă, precedată de o doză inițială de 1g în 30 minute sau
- Linezolid 600 mg x 2/zi

D. Dacă se suspectează prezența de Acinetobacter:

- Imipenem/Cilastatină sau Meropenem 1g x3/zi sau
- Asocierea Ampicilină + Sulbactam (Unasyn) 3g x 3/zi sau
- Tigenciclină (Tygacil) 100 mg doza de încărcare şi apoi 50 mg x 2 /zi

E. Dacă se suspicionează prezența de Pseudomonas aeruginosa:

- Ceftazidimă 2-3 g/zi i.v. sau
- Ticarcilină 5 g x 4/zi sau Piperacilină ± Timentin 5 g x 4/zi sau Tazocin sau
- Cefepim (cefalosporină de generația IV) sau
- Meropenem sau
- Ciprofloxacină – se va folosi doar în asociere datorită frecvenței ridicate a rezistenței în populație, dar şi a inducției rapide a rezistenței

7. Pneumonia la imunodeprimați

- etiologia este reprezentată de obicei de germeni oportunişti – microorganisme cu virulență scăzută care nu produc efecte patologice la o gazdă sănătoasă, dar determină stări infecțioase grave la cei cu imunitate compromisă; spectrul germenilor întâlniți este specific fiecărui tip de imunosupresie
- cei mai frecvenți agenți etiologici sunt:
  - Pneumocystis carinii, Pneumocystis jirovecii (foarte frecvent la pacienții cu SIDA sau la cei care primesc corticoterapie prelungită)
  - bacilul Koch
  - stafilococul
  - pneumococul
  - Hemophilus influenzae
  - Legionella
- cele mai frecvente afecțiuni asociate cu acest tip de pneumonie sunt:
  - hemopatiile maligne
  - SIDA
  - neoplazii sub chimioterapie ± corticoterapie
  - status post-transplant
  - diabetul zaharat
- manifestările clinice de pneumonie pot fi mascate de manifestări ale suferințelor respiratorii concomitente (status post-radioterapie, toxicitate pulmonară post-chimioterapie, edem interstițial, hemoptizii)
- tratamentul se instituie imediat după recoltarea probelor biologice pentru izolare bacteriană şi antibiogramă şi se începe cu o asociere antibiotică cu spectru larg
- prezența sau suspiciunea de infecție cu fungi (întâlnită aproape exclusiv la imunodeprimați) impune asocierea de Voriconazol sau Fluconazol.

8. Pneumonia la persoanele instituționalizate (nursing home-aquired pneumonia)

- această formă clinică se situează între pneumonia comunitară şi cea nosocomială din punct de vedere al etiologiei şi tratamentului antibiotic
- cei mai frecvenți agenți etiologici sunt:
  - pneumococul
  - bacilii gram-negativi

- Haemophillus influenza
- Moraxella catarrhalis

- Factori de risc:
  - vârsta înaintată
  - dizabilitate, imobilizare la pat
  - tulburări cognitive
  - tulburări de deglutiție
  - cateterizare urinară
  - escare
  - deficit imunologic
  - expunere la epidemii de gripă

- anamneza poate fi dificilă iar simptomele clasice pot să nu fie relatate de pacient sau să fie mascate de prezența comorbidităților, de aceea examenul clinic devine deosebit de important
- investigațiile paraclinice vor evalua nu numai starea aparatului respirator ci şi implicarea celorlalte aparate şi sisteme
- mortalitatea este crescută (20-40%), mai ales la pacienții fragili, cu comorbidități severe
- se preferă, de câte ori este posibil, ca pacientul să urmeze tratamentul în instituția de îngrijire şi nu la spital datorită riscului de a contacta o complicație nosocomială
- se preferă:
  - Levofloxacin 750 mg/zi sau
  - Ceftriaxonă sau
  - Unasyn

9. Pneumonia interstițială

- reprezintă infecții respiratorii acute determinate de germeni intracelulari, cu manifestări clinico-radiologice atipice, cu un contrast important între fenomenele generale „zgomotoase”, semnele fizice modeste şi modificările radiologice bogate
- agenții etiologici cel mai frecvent implicați sunt:
  - agenții virali: virusurile gripal şi paragripal, adenovirusuri, virusul sincițial respirator
  - Rickettsii: Coxiella burnetii

- agenți bacteria-like: Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia psittaci
- agenți parazitari: Pneumocystis carinii

- simptomatologia clinică este precedată de cele mai multe ori de catar al căilor respiratorii superioare: strănut, rinoree, disfagie, răguşeală, dureri retrosternale
- debutul este insidios şi se manifestă prin:
    - ascensiune termică progresivă
    - cefalee
    - artralgii, mialgii
    - astenie
    - inapetență, uneori greață şi diaree
- perioada de stare este dominată de fenomene generale:
    - febră mare, oscilantă
    - frisonete
    - transpirații
    - alterarea stării generale
    - dureri la baza toracelui bilateral
    - tuse seacă, chinuitoare, cu expectorație în cantitate redusă
- examenul fizic relevă:
    - adenopatii laterocervicale
    - zone mici de submatitate
    - raluri subcrepitante bazal bilateral
- examenul radiologic relevă infiltrate hilio-diafragmatice, cu margini difuze (aspect "pieptănat" sau de "sticlă mată")
- biologic: numărul globulelor albe este scăzut sau normal, cu limfomonocitoză (prezența leucocitozei cu neutrofilie sugerează suprainfecție bacteriană), iar VSH este moderat accelerată
- examenul sputei este neconcludent.
- se poate complica cu:
    - suprainfecție bacteriană: stafilococ auriu, pneumococ, H. influenzae, Klebsiella
    - alte localizări virotice (pleurezie, miocardită, encefalită); în timp ce pleurezia este fugace, cu cantitate mică de lichid şi fără semnificație prognostică, miocardita şi encefalita pot avea consecințe grave
- diagnosticul etiologic prezintă particularități cu importanță practică deosebită:

- este imposibil de pus după criterii clinice datorită aspectelor polimorfe pe care le poate prezenta acelaşi agent etiologic
- diagnosticul orientativ, în lipsa unui context epidemiologic sugestiv, va lua în considerare ca agent etiologic Mycoplasma pneumoniae la adult şi virusul sinciţial respirator la copil
- ancheta epidemiologică poate fi sugestivă în caz de:
    - infecții intraspitaliceşti
    - ornitoză
    - psittacoză
    - febră Q
- examenul serologic (creşterea la 10-14 zile, în dinamică, de minimum 4 ori, a titrului anticorpilor) are doar importanță epidemiologică, rezultatul fiind tardiv

- profilaxie:
    - depistarea şi izolarea bolnavilor
    - evitarea aglomerărilor în timpul epidemiilor
    - administrarea de Gamma-globulină 0,2 ml/kgc strict i.m. profilactic, în cursul epidemiilor, la contacții tarați sau imunodeprimați (util doar la cei cu deficite imune definite)
    - vaccinare antigripală anuală la bolnavii cu suferințe respiratorii sau cardiace cronice, bolnavi spitalizați cronic, personal medical
    - administrare la începutul epidemiilor de gripă de Amantadină sau Rimantadină, 100-200 mg/zi la persoanele cu risc, preventiv sau în primele 48 de ore de la debutul simptomelor (eficacitate maximă)

Tratament

- Non-farmacologic
    - repaus la pat în cursul perioadei febrile, prelungit încă 3 zile după defervescență
    - dietă similară cu cea recomandată în pneumoniile bacteriene în cursul perioadei febrile (inclusiv hidratare cu 2500-3000 ml/zi)
- Etiologic
- dacă se suspectează o etiologie virală: Amantadină sau Rimantadină, 100 mg × 2/zi, timp de 2-5 zile
- dacă se suspectează etiologia rickettsiană:

- Eritromicină 0,5-1 g x 4/zi în infecțiile cu Mycoplasma pneumoniae sau Claritromicină 500 mg × 2/zi
- Tetraciclină 0,5-1 g x 4/zi în infecțiile cu germeni cu dezvoltare intracelulară (Chlamidia, Mycoplasma, Coxiella); este contraindicată la copii (deoarece chelează calciul din oase şi dentiția în creştere), precum şi la gravide
- Cotrimoxazol 4 cp/zi în infecțiile cu Chlamidia şi Mycoplasma
- Rifampicină 600 mg x 2/zi + Eritromicină 1 g x 4/zi în infecțiile cu Legionella
- chinolonele (Ciprofloxacină, Oxifloxacină, Moxifloxacină, Norfloxacină) sunt eficace asupra germenilor intracelulari şi pot constitui o alternativă terapeutică pentru infecțiile cu Chlamidia, Mycoplasma sau Legionella

- în caz de infecție cu Pneumocystis carinii:
    - Pyrimetamină (Daraprim) 1 mg/kgc/zi + Sulfametoxidiazină 1 g/zi
    - Cotrimoxazol 3 g/zi

  + corticoterapie i.v.

- în caz de infecții oportuniste la bolnavii cu SIDA:
    - Cotrimoxazol i.v.
    - Pentamidină (Lomidin) 4 mg/kgc/zi

PROGNOSTIC

- pneumonia comunitară tratată ambulator are prognostic bun, cu evoluție favorabilă după 24-72 ore de la începerea tratamentului
- prognosticul formei nosocomiale va depinde major de vârsta pacientului (vârstele extreme au prognostic rezervat), de prezența şi severitatea comorbidităților, de virulența germenului şi de acuratețea tratamentului
- pneumoniile de aspirație au de obicei prognostic rezervat şi mortalitate ridicată
- pneumoniile survenite la persoanele instituționalizate vor avea prognostic rezervat, mai ales dacă pacientul necesită spitalizare sau dacă are grad ridicat de fragilitate

MESAJE FINALE

• Pneumonia este o infecție a parenchimului pulmonar a cărei etiologie s-a modificat în ultimii ani paralel cu diversificarea schemelor terapeutice care influențează raportul dintre factorii de apărare (pulmonari şi generali) şi agresivitatea microbiană.

• Regimuri terapeutice agresive cu imunodepresie secundară, manevre invazive şi tratamente antibiotice nejustificate au dus la creşterea ponderii germenilor multiplurezistenți şi a formelor atipice şi virale, cu prognostic rezervat.

• Fenomenul de îmbătrânire a populației a dus la apariția unei forme clinice noi de pneumonie, pneumonia la persoanele instituționalizate care, într-o mare parte din cazuri, survine ca eveniment fatal la o persoană fragilă, cu multiple comorbidități şi care necesită o abordare pluridisciplinară, cu evaluarea priorităților terapeutice (medicație versus paliație).

• Deşi nu întotdeauna uşor de realizat, scopul examenului clinic şi al investigațiilor paraclinice este întotdeauna identificarea agentului etiologic şi a antibiogramei pentru identificarea schemei antibiotice optime.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ungureanu G, Covic M: Terapeutică Medicală, 2014.
2. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy, 19^{th} Edition, 2011.
3. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th Edition, 2010
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2011
5. Le Book des ECN, Karila L, Roşu EA (eds), Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2011.

BRONŞIECTAZII

CONSIDERAȚII GENERALE

Bronşiectazia a fost descrisă pentru prima dată de René Laennec în 1819 iar William Osler este cel care, la sfârşitul secolului XIX, se preocupă de extinderea cercetărilor în acest domeniu.

Incidența şi prevalența bolii sunt necunoscute datorită nespecificității simptomelor, ceea ce duce la subdiagnosticarea importantă a acesteia. În era pre-antibiotică se considera că bronşiectazia era la fel de frecventă ca şi tuberculoza pulmonară şi că era parte componentă a 92% din cazurile de bronşită cronică. După introducerea antibioterapiei, odată cu ameliorarea condițiilor de igienă respiratorie la copil, incidența este în scădere deşi există încă un procent semnificativ de cazuri nediagnosticate sau incorect diagnosticate.

Boala poate afecta orice vârstă dar pare să debuteze mai frecvent în copilărie. Incidența în populația generală este de 25 cazuri la 100.000 locuitori iar cifra creşte la 272 cazuri la 100.000 locuitori pentru grupa de vârstă de peste 75 ani. Afectează mai frecvent genul feminin, când formele clinice sunt atipice.

DEFINIȚIE

Bronşiectazia se caracterizează prin lărgirea şi deformarea ireversibilă a peretelui bronşic. Această modificare va determina alterarea mecanismelor de clearance muco-ciliar, ceea ce va induce stagnarea cronică a secrețiilor bronşice şi inflamație bronşică supurativă, cu evoluție cronică marcată de acutizări infecțioase.

CLASIFICARE

- forma primitivă (congenitală) trebuie suspectată în următoarele situații:
    - formele cu topografie bilaterală
    - formele cu debut precoce
    - cazurile cu AHC de bronşiectazie
    - formele asociate cu alte deficite imune
    - formele asociate cu alte malformații congenitale

- forma secundară este mai frecventă :
    - în formele cu topografie unilaterală
    - la cazurile cu APP de boli bronhopulmonare vindecate cu defect

ETIOLOGIE

- infecții respiratorii (30-35% cazuri):
    - Bacterii
        - Haemophilus influenzae (35%)
        - Pseudomonas aeruginosa (31%)
        - Moraxella catarrhalis (20%)
        - Staphylococcus aureus (14%)
        - Streptococcus pneumoniae (13%)
        - Bordetella pertussis
        - Klebsiella *sp.*
        - Mycoplasma pneumoniae
    - Fungi
        - Aspergillus
        - Histoplasma capsulatum
    - Mycobacterii tuberculoase sau netuberculoase (cu patogenitate redusă)
    - Virusuri
        - Adenovirus
        - Herpes simplex virus
        - Influenza
        - Paramixovirus (pojar)
        - Virusul sincițial respirator
- boli congenitale:
    - deficitul de α_1-antitripsină
    - dischinezia ciliară primitivă (ex: sindromul Kartagener)
    - fibroza chistică
    - sindromul Marfan
    - sindromul unghiilor galbene
- deficiențe imunologice:
    - primitive:
        - hipogamaglobulinemie
        - hipocomplementemie

• deficiențe imune severe combinate

- secundare anumitor boli autoimune sau asociate cu scăderea capacității de apărare:
  - • SIDA
  - • tratamente imunosupresive
  - • boala Crohn
  - • artrita reumatoidă, LES

- obstrucție bronşică:
  - neoplasm endobronşic
  - compresiuni extrinseci (de obicei secundare unei mase tumorale sau unei adenopatii)
  - corpi străini intrabronşici
  - postoperatorie – după rezecție lobară, prin apariția de benzi de fibroză ce tracționează şi modifică traiectul şi calibrul bronşiilor

- leziuni inhalatorii – prin mecanism direct de alterare anatomică şi funcțională a bronşiilor:
  - gaze şi vapori toxici (amoniac, clor, dioxid de azot)
  - aspirația de suc gastric sau componente alimentare

PATOGENIE

Indiferent de factorul etiologic, răsunetul asupra peretelui bronşic va fi de alterare severă a structurii şi funcției acestuia, ceea ce are drept consecință alterarea clearence-ului muco-ciliar şi imposibilitatea realizării unei eliminări corecte a secrețiilor bronşice. Aceasta va duce la acumularea şi stagnarea secrețiilor bronşice *in situ*, ceea ce va favoriza apariția inflamației cronice şi a puseelor de suprainfecție. Stagnarea secrețiilor infectate şi acumularea mediatorilor inflamației vor agrava modificările pre-existente bronşice, inchizând astfel cercul vicios. Fiecare episod infecțios bronşic va induce degradarea suplimentară a funcției pulmonare, ceea ce va determina, în timp, apariția hipertensiunii pulmonare şi afectarea cordului drept.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Anamneză: vechi tuşitor (debut insidios), cu episoade bronşitice recidivante (recrudescența alternând cu acalmia), cu pneumonii recidivante în aceeaşi

zonă şi hemoptizii repetate, fără cauză aparentă. În marea majoritate a cazurilor, simptomele apar din copilărie/tinerețe, dar sunt neglijate.

Simptome (mai evidente în perioada de acutizare):

- tuse cu expectorație mucopurulentă abundentă (bronhoree 50-100 ml/zi), în special dimineața, favorizată de anumite poziții, stratificabilă, cu miros fetid în cazul suprainfecției bacteriene
- dispnee asociată frecvent cu wheezing
- hemoptizii (determinate de ruperea şunturilor bronho-pulmonare sau a vaselor de neoformație din peretele bronşic)
- dureri toracice, mai ales în formele ce coafectează pleura
- febră, mai ales în formele suprainfectate, situație în care curba febrei se încrucişează cu cea a expectorației
- anorexie, în formele cu evoluție cronică

Examenul obiectiv:

- raluri subcrepitante ± raluri sibilante la nivelul ariilor pulmonare afecta-te
- raluri crepitante în formele complicate cu pneumonie
- în formele cu evoție îndelungată:
  • semne de hipoxie cronică (hipocratism digital)
  • semne de hipertensiune pulmonară
  • semne de afectare a cordului drept

b. Explorări paraclinice

Bronhoscopia este obligatorie, în special în formele localizate, pentru identificarea unei eventuale cause tratabile (neoplasm, eliminarea unui corp străin) şi pentru stabilirea sediului hemoptiziei; concomitent permite şi aspirarea secrețiilor bronşice pentru analiza bacteriologică

Examenul sputei ± hemocultură şi detectarea sindromului inflamator pot permite identificarea şi stabilirea agentului etiologic şi a antibiogramei germenului sau germenilor care colonizează sau sunt responsabili de exacerbări, fiind utile astfel şi în realizarea diagnosticului diferențial

Explorarea funcțională respiratorie decelează existența unei disfuncții ventilatorii mixte, predominant restrictivă. Este utilă mai ales pentru aprecierea rezervei funcționale respiratorii a pulmonului restant în vederea exerezei chirurgicale şi este un element important de urmărire a evoluției bolii în timp.

Trebuie realizată la distanță de cel puțin o lună de un episod de exacerbare infecțioasă.

Explorarea factorilor determinanți:

- testul sudorii (fibroza chistică)
- determinări imunologice (pentru identificarea bolilor autoimune sau cu deficite imunologice)
- dozarea de α1-antitripsină

c. metode imagistice

Examenul radiologic - radiografia toracică standard poate fi normală sau poate prezenta imagini înalt sugestive pentru diagnostic:

- imagini areolare ("în rozetă" sau "în fagure de miere") situate mai frecvent la una din baze sau la ambele
- opacități retractile
- accentuarea unilaterală a desenului bronhovascular hilio-bazal
- umbre liniare paralele ("şine de tramvai") consecutiv îngroşării pereților bronşici
- benzi opace groase, uneori ramificate în "degete de mănuşă" (prin umplerea permanentă cu secreții a bronşiilor)

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (cu secțiuni de 0,5-2 mm), fără substanță de contrast, este metoda de elecție pentru identificarea existenței şi extenziei leziunilor bronşiectatice, pentru precizarea formei anatomopatologice (ampulară, cilindrică, moniliformă, chistiformă), pentru precizarea sediului şi topografiei. Este la fel de specifică şi sensibilă ca bronhografia şi prezintă avanatajul de a nu avea contraindicații.

Bronhografia cu substanță de contrast hidrosolubilă – istoric era considerată examenul de referință (golden standard) – astăzi a fost complet înlocuită de computer tomografie.

➢ **Diagnosticul diferențial**

Forma cu bronhoree purulentă:

- bronşita cronică purulentă
- tuberculoza pulmonară
- neoplasmul bronhopulmonar suprainfectat
- supurația pulmonară (primitivă sau secundară)
- pleurezia purulentă cu fistulă pleuro-bronşică

Forma hemoptoizantă:

- tuberculoza pulmonară
- boala mitrală
- infarctul pulmonar
- neoplasmul bronhopulmonar
- telangiectazia bronşică (boala Rendu-Osler)
- sindromul Goodpasture

d. Sinteza diagnosticului

Bronşiectazia se va suspecta la un pacient tuşitor cronic, cu APP de suferință pulmonară (eventual incorect tratată) şi care solicită consultație medicală pentru un puseu infecțios respirator intercurent (modificarea caracterului sputei, dispnee asociată sau nu cu wheezing, eventual hemoptizie şi dureri toracice). Examenul clinic poate fi nespecific (raluri subcrepitante asociate sau nu cu raluri sibilante localizate într-un anumit teritoriu pulmonar sau afectând pulmonul bilateral, simetric) sau poate mima un sindrom de condensare (raluri crepitante localizate) sau poate fi dominat de fenomene de decompensare cardiacă dreaptă (în formele cu evoluție îndelungată, complicate). Radiografia toracică poate fi nespecifică dar de obicei oferă suficiente indicii pentru a continua cu o tomografie computerizată de înaltă rezoluție care va da diagnosticul de certitudine. Explorări suplimentare sunt necesare pentru a stabili factorul favorizant al bolii precum şi agentul etiologic responsabil la acel moment de suprainfecția secrețiilor bronşice stagnante.

➢ **Complicații**

Complicații pulmonare:

- hemoptizii
- pneumonii şi bronhopneumonii recidivante
- abcese peribronşiectatice
- fibroză pulmonară consecutivă infecțiilor repetate generatoare de insuficiență respiratorie cronică şi cord pulmonar cronic
- metaplazia epiteliului bronşic ce poate favoriza apariția cancerului bronşic

Complicații pleurale:

- pleurezie purulentă, pahipleurită
- fibrotorax
- insuficiență respiratorie cronică

Complicații la distanță:
- abcese metastatice (rinichi, splină, ficat, creier)
- endocardită
- flebite
- nefropatii glomerulare sau interstițiale
- poliartrită
- amiloidoză secundară (generatoare de sindrom nefrotic)
- degete hipocratice

TRATAMENT

Profilaxie

Profilaxia primară = combaterea factorilor ce favorizează dilatația bronşică
- tratamentul energic al complicațiilor bronhopulmonare ale rujeolei, gripei şi tusei convulsive
- asanarea focarelor de infecție rino-buco-faringiene pentru a împiedica propagarea descendentă a infecției
- extragerea corpilor străini endobronşici
- tratamentul energic al infecțiilor respiratorii (tuberculoză, supurații pulmonare, pleurezii) pentru a împiedica vindecarea cu defect
- igiena şi protecția muncii la cei care lucrează în atmosferă poluată
- depistarea şi tratarea sistematică a tuşitorilor cronici

Profilaxia secundară = evitarea şi prevenirea suprainfecțiilor bronşice şi reducerea severității bolii
- evitarea expunerilor la frig, umezeală, pulberi şi substanțe chimice iritante
- administrarea preventivă de chimioterapice sau antibiotice
- vaccinarea anti-gripală anuală şi eventual antipneumococică şi anti-hemophilus

a. Nonfarmacologic:
- repausul la pat în cursul episoadelor acute febrile
- evitarea suprasolicitărilor vocale
- dieta "febrililor" - aport caloric suficient (hipercatabolism din cauza supurației bronşice cronice) şi aport hidric corespunzător (suplimentarea lichidelor în caz de expectorație vîscoasă), cu evitarea alimentelor iritante şi a alcoolului

- înlăturarea factorilor iritanți bronşici, fumatul, atmosfera poluată
- evitarea variațiilor bruşte de temperatură

b. Farmacologic – cu următoarele obiective:

A. eliminarea cauzei (când este posibil), în special a factorului obstructiv
B. combaterea infecției
C. favorizarea drenajului secrețiilor bronşice
D. creşterea rezistenței generale a organismului

Combaterea infecției are la bază tratamentul antiinfecțios

- dacă pacientul are stare generală bună ± febră – se preferă tratament în ambulator cu:

- Amoxicilină (1000 mg x 3/zi) sau
- Cotrimoxazol, 2 cp x 2/zi
- în caz de spută fetidă, se poate adăuga Metronidazol 2 g/zi

- dacă pacientul are stare generală alterată + febră = spitalizare + tratament cu:

- cefalosporină din generația a III-a (Cefotaxim 1-2 g x 3 /zi sau Ceftriaxonă 2g/zi) ±
- chinolonă (Ciprofloxacin 500 mg x 2/zi p.o. sau 400 mg x 2/zi i.v.)
- în cazul în care se suspectă germeni plurirezistenți (Pseudomonas în special):
    - Tazobactam (Ticarcilină + Acid clavulanic)
    - o cefalosporină antipseudomonas (Ceftazidim) ± amikacină
    - Colimicină inhalator în formele cu rezistență extinsă
- stafilococul auriu meticilino-rezistent impune fie o biterapie eficace pe cale orală, fie o monoterapie i.v.
- la pacienții cu mai mult de 3 exacerbări infecțioase pe an se poate propune un tratament cronic cu un macrolid administrat la ½ din doza obişnuită (ex: Claritromicină 500 mg/zi) timp de 3 luni urmat de 2-3 luni pauză cu reluarea ulterioară a aceluiaşi tratament

În toate cazurile tratamentul antibiotic va fi adaptat la rezultatele antibiogramei germenului/ germenilor izolați din spută; durata tratamentului va fi de 10-14 zile. Alternarea antibioticelor poate fi benefică în caz de tendință la prelungire a episodului supurativ acut.

Favorizarea eliminării secrețiilor bronşice

- Mucolitice, fludifiante, expectorante ± bronhodilatatoare – utile în special în perioadele de suprainfecție bronşică

- Drenajul postural se efectuează înainte de mese şi constă în aşezarea bolnavului, în raport cu sediul bronşiectaziei, într-o poziție care să favorizeze scurgerea secrețiilor în virtutea gravitației:
  - lobul inferior, unilateral - decubit lateral, pe partea sănătoasă
  - lobul mijlociu - decubit dorsal
  - segmentele dorsale - în decubit ventral
  - lobii inferiori (bilateral) - în poziție Trendelenburg
  - lobii superiori - în poziție semişezândă

Bolnavul va păstra această poziție cca 10 minute × 2-3 ori/zi, crescând progresiv durata unei şedințe până la 30 minute.
- Bronhoaspirația cu bronhoscopul poate fi utilă (pe termen scurt) în cazul bolnavilor la care drenajul postural este ineficient sau pacienții sunt debilitați
- Tapotajul zonei se va practica în cursul drenajului postural, precum şi în cursul tusei controlate pentru a ajuta desprinderea secrețiilor

c. **tratamentul intervențional** în hemoptiziile masive
  - tamponament endobronşic bronhoscopic cu balonaş Fogarty
  - embolizarea arterei bronşice cu material resorbabil în cursul arteriografiei
  - hemostază chirurgicală cu chirurgie de rezecție

d. **tratamentul chirurgical**
  - ➢ Indicații:

- formele unilaterale, în special cele sacciforme, deoarece drenează dificil
- formele cu hemoptizii repetate
- formele cu obstrucții ireversibile
- formele cu pneumonii cronice sau frecvent recidivante

  - ➢ Contraindicații:

-formele difuze bilaterale
-formele asociate cu boli generale grave
-vârstnicii peste 70 de ani la care raportul risc/beneficiu nu justifică riscul intervenției chirurgicale
  - Precauții obligatorii:

-bilanț anatomic exact al leziunilor bronşice pentru a preciza sediul
-evaluare preoperatorie şi postoperatorie a capacității funcționale pulmonare
-intervenția se va desfăşura:
  - • în afara episoadelor supurative

• înaintea apariției complicațiilor severe (abcesul peribronşiectatic, fibrotoraxul)

- - Intervenție:

-procedeu de rutină: exereza lobului afectat

-procedeu de excepție: transplantul de pulmon (ambii plămâni sau cord-pulmon, în special în cazurile cu fibroză chistică

- **Tratamentul complicațiilor**

1. Hemoptizia

- Nefarmacologic
  - calmarea pacientului şi anturajului, combaterea panicii
  - bolnavul este aşezat în poziție semi-şezândă (în care respirația este optimă)
  - repaus vocal
  - atmosferă calmă, aer curat, cald şi uşor umed
  - dietă lichidiană, cu mici cantități de lichide reci
  - evitarea eforturilor de defecație
- Farmacologic:
  - tranchilizante: Fenobarbital, Meprobamat
  - antitusive: Codeină 150 mg x 3/zi
  - antihemoragice:

• Venostat (Reptilase) – hemocoagulază izolată din veninul de şarpe şi care activează transformarea fibrinogenului în fibrină fără a modifica timpul de protrombină; concomitent, timpii de coagulare şi de sângerare scad la o treime din valoarea inițială; doza: 1 f = 1 U Klobusitzky × 3-4/zi i.v., i.m. sau s.c.

• Etamsilat (Dicynone) – hemostatic de sinteză, cu efect de creştere a rezistenței şi de reducere a permeabilității capilare; nu modifică factorii plasmatici ai coagulării, acționează rapid şi cu efect de durată; se administrează inițial 2 fiole i.v., apoi 1 fiolă x 3-4 ori/zi (1 f = 250 mg)

• Calciu gluconic 1-2 fiole/zi i.v.

- Intervențional (tamponament, embolizare, hemostaza chirurgicala).

2. Insuficiența respiratorie cronică şi cordul pulmonar cronic – vezi capitolele respective.

- **Tratamentul între acutizări**

- evitarea infecțiilor, frigului, umezelii, pulberilor şi gazelor iritante
- tratament antiinfecțios profilactic o dată la 3-4 luni, indicat în caz de fibroză chistică şi la pacienții cu acutizări frecvente
- vitaminoterapie pentru creşterea capacității de apărare a organismului

PROGNOSTIC

- depinde de eficacitatea cu care sunt prevenite şi controlate episoadele infecțioase şi celelalte complicații ale bolii
- formele necomplicate au un prognostic bun, 80% din pacienți păstrând o capacitate funcțională pulmonară satisfăcătoare
- formele secundare fibrozei chistice au un prognostic mai rezervat, durata medie de supraviețuire fiind de 35-36 de ani

MESAJE FINALE

Deşi incidența şi prevalența sa este în scădere (odată cu era antibioticelor), bronşiectazia rămâne o boală subdiagnosticată şi subtratată. Prin evoluția sa oscilantă, marcată de repetate episoade de suprainfecție bronşică, determină:

- perioade repetate (2-3/an) şi obligatorii de tratament antibiotic, uneori în doze mari şi pe durate mari de timp, cu toate consecințele negative ale antibioterapiei prelungite
- alterarea progresivă a capacităților funcționale pulmonare cu apariția hipoxiei, a hipertensiunii pulmonare şi, în final, a cordului pulmonar cronic
- malnutriție şi caşexie (datorită persistenței sindromului inflamator şi a hipercatabolismului), cu scăderea suplimentară a capacității de apărare a organismului
- spitalizări repetate, cu costuri ridicate de îngrijire medicală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ungureanu G, Covic M: Terapeutică Medicală, 2014.
2. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy, 19^{th} Edition, 2011.
3. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th Edition, 2010
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2011

ABCESUL PULMONAR

CONSIDERAȚII GENERALE

În era pre-antibiotică, evoluția bolnavilor diagnosticați cu abces pulmonar era următoarea: 33% se vindecau, 33% decedau şi 33% se vindecau cu defect (abces pulmonar recurent, empiem pleural cronic, bronşiectazie, etc). Chiar în perioada introducerii tratamentului cu sulfamide, prognosticul acestei afecțiuni nu s-a schimbat prea mult datorită predominenței etiologiei cu anaerobi. Abia după introducerea penicilinelor şi a tetraciclinei s-au obținut progrese semnificative în tratamentul eficace al abcesului pulmonar. Astăzi, în România, se înregistrează anual circa 3000 de cazuri, cu o letalitate de 1,6%ooo.

DEFINIȚIE

Infecție acută severă a parenchimului pulmonar, care evoluează cu necroză parenchimatoasă şi excavare, ceea ce generează apariția unei cavități ce conține puroi şi sfaceluri. Formele care se caracterizează prin apariția de abcese numeroase, de mici dimensiuni (< 2 cm) poartă denumirea de pneumonie necrotizantă sau gangrenă pulmonară; ambele variante au aceiaşi etiopatogenie şi aceleaşi manifestări clinice.

CLASIFICARE

A. În funcție de vechimea bolii:

- acute – vechime < 4-6 săptămâni
- cronice – vechime > 6 săptămâni

B. În funcție de starea parenchimului pulmonar anterior infecției:

- primare – infecția se produce pe parenchim pulmonar indemn cu evoluție spre necrotizare; de obicei se produc prin aspirație sau ca formă evolutivă a pneumoniilor severe
- secundare – infecția survine pe o leziune pre-existentă pulmonară (bronşiectazie, obstrucție bronşică, neoplasm bronşic) sau extrapulmonară (embolie pulmonară suprainfectată bacterian, frecventă

la utilizatorii de droguri i.v., endocardită bacteriană a cordului drept sau gazdă imunocompromisă

C. În funcție de sursa infecției:
- endogene – infecția este produsă de flora care colonizează în mod normal cavitățile naturale: orofaringeană (cel mai frecvent prin aspirație), colonică
- exogene - prin efracție, din exterior

D. În funcție de sediul supurației:
- în forma acută
  - localizat – abces unic
  - multiplu – bronhopneumonie abcedată, pneumonie necrotizantă
- în forma cronică
  - localizat – abces cronic
  - difuz – piososcleroză

➢ **Factori favorizanți:**
- diabetul zaharat
- terapia imunosupresivă
- insuficiența hepatică sau renală
- neoplazii, hemopatii maligne

ETIOLOGIE

- Anaerobi – cel mai frecvent implicați în pneumonia de asprirație, singuri (46% din cazuri) sau în asociere cu bacterii aerobe
  - Actinomyces *sp*
  - Bacteroides *sp*
  - Clostridium *sp*
  - Fusobacterium *sp*
- Aerobi:
  - Klebsiella pneumoniae
  - Nocardia *sp* (frecvent la imunodeprimați)
  - Pseudomonas aeruginosa
  - stafiloci, mai ales formele meticilino-rezistente (MRSA)
  - streptococi
- Fungi:
  - Aspergillus *sp* (aspergiloză)

- Blastomyces *sp* (blastomicoză)
- Cryptococcus neoformans

- Mycobacterii
  - bacilul Koch
  - alte forme, mai puțin virulente, frecvente în țările în curs de dezvoltare

Paraziți:

- Entamoeba hystolytica (amoebiază)
- Echinococcus granulosus (echonococoza)

PATOGENIE

Există mai multe căi de transmitere a infecției:

- calea aeriană (bronhogenă) - prin aspirație din cavitatea orofaringeană, cel mai frecvent prin perturbarea mecanismelor tusei şi deglutiției:
  - • alterarea stării de conştiență: narcoză, intoxicație cu neuroleptice, barbiturice, comă etanolică, crize epileptice
  - • afecțiuni ale SNC cu perturbarea deglutiției (sindrom pseudobulbar)
  - • traumatizarea focarelor de infecție din sfera ORL (gingivită, amigdalită)
- calea hematogenă – prin diseminare septico-pioemică
- prin contiguitate de la supurații din vecinătate: abces hepatic sau subfrenic, pleurezie purulentă, mediastinită supurată, pericardită purulentă
- prin efracție – plăgi toracice penetrante suprainfectate, manevre endoscopice traumatizante

Flora patogenă (anaerobi sau asocieri anaerobi/aerobi), indiferent de calea de transmitere, determină inițial o pneumonie de aspirație care va evolua către necroză şi ulterior constituirea abcesului pulmonar în 7-14 zile.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

A. *În perioada de constituire* (supurație închisă) - aspectul clinic este necaracteristic şi poate îmbrăca mai multe forme:

- pseudogripală: febră, artromialgii, inapetență, stare generală alterată

- pneumonică: mimează aspectul clinico-radiologic al unei pneumonii, cu unele particularități:
  - • expectorația este fetidă (datorită agenților etiologici) sau cu striuri sanguinolente
  - • scădere treptată dar semnificativă în greutate, mai ales în formele cu evoluție îndelungată
  - • persistența febrei
  - • transpirații nocturne
- stare septică de cauză neprecizată

B. *În perioada de supurație deschisă* pacientul prezintă:

- simptome sugestive pentru sindromul infecțios: febră, frisoane, transpirații, alterarea stării generale
- tuse cu expectorație muco-purulentă, abundentă, stratificabilă, uneori vomică, eventual sanghinolentă, fetidă
- examenul clinic arată:
  - • sindrom de condensare pulmonară ± afectare pleurală (în caz de fistulizare în pleură)
  - • sindrom cavitar (după evacuare) – suflu amforic

b. Explorări paraclinice

- Explorările de laborator arată:
  - VSH accelerată
  - leucocitoză cu neutrofilie
  - anemie feriprivă – în formele cu evoluție îndelungată (anemie inflamatorie)
  - examenul sputei: leucocite alterate, piocite, fibre elastice (marca necrozei), elemente etiologice (cârlige hidatice, celule neoplazice, micelii, prezența bacilului Koch)
  - culturile din spută şi hemoculturile se vor însămânța obligator pe medii pentru aerobi, fungi şi micobacterii; identificarea anaerobilor este mai dificilă deoarece necesită medii speciale care nu sunt la dispoziția majorității spitalelor
- Bronhoscopia este obligatorie deoarece:
  - precizează diagnosticul etiologic – în special infirmă etiologia neoplazică
  - are viză terapeutică - aspirarea puroiului stagnant sau extracția unui eventual corp strain

c. Metode imagistice

- Examenul radiologic poate arăta:
    - opacitate pneumonică, cu clarifiere centrală ulterioară
    - imagine hidroaerică cu contur gros şi nivel lichidian orizontal, cu diametrul de 3-5 cm ("gură de cuptor") + reacție perifocală (inel marginal) – acest asprct este caracteristic etiologiei anaerobe
    - cavități multiple, de mici dimensiuni – sugerează pneumonia necrotizantă, cu mecanism de producere prin diseminare hematogenă, cu agenți etiologici bacterieni mixti, fungici sau parazitari, la o gazdă cu imunitate compromisă.
- Computer-tomografia:
    - identifică existența de leziuni pulmonare inițiale şi care au generat suprainfecția bacteriană şi dezvoltarea abcesului (chist hidatic, bronşiectazie, neoplasm, embolie pulmonară)
    - permite bilanțul leziunilor pleuro-pulmonare la sfârşitul tratamentului: identificarea cavităților restante voluminoase sau a pungilor pleurale nedrenate ce necesită rezecție chirugicală

d. Sinteza diagnosticului

Abcesul pulmonar primitiv se suspectează cel mai frecvent la un pacient care prezintă:

- factori favorizanți aspirației (alterări ale stării de conştiență, disfagie)
- sursă oro-faringiană de agenți patogeni (parodontită, amigdalită, sinuzită, etc), etiologia cea mai frecventă fiind bacteriile anaerobe
- debut în plină stare de sănătate aparentă
- aspect radiologic: abces unic, rareori de mari dimensiuni, localizat de elecție la nivelul segmentului axilar superior (Fowler), mai frecvent drept

Supurația secundară este sugerată de asocierea semnelor afecțiunii preexistente: bronşiectazie, chist hidatic, neoplasm bronhopulmonar, tuberculoză, infarct pulmonar, corp străin endobronşic.

➢ **Diagnostic diferențial**

- În faza de debut:
    - pneumonia acută bacteriană
    - lobita tuberculoasă

- cancerul bronho-pulmonar

- În faza de supurație deschisă:
  - pleurezia purulentă fistulizată în bronşii
  - pneumonia asociată cu bronşită purulentă
  - bronşiectazia
  - neoplasmul bronhopulmonar
  - chist hidatic suprainfectat

- În faza de supurație cronică:
  - fibroza tuberculoasă
  - neoplasmul bronhopulmonar excavat
  - caverna tuberculoasă
  - nodulul silicotic excavat

➢ **Complicații**

- hemoptizie – în special în faza acută a supurației
- complicații septice:
  - • de vecinătate: pleurezie purulentă, piopneumotorax, pericardită purulentă, mediastinită purulentă, abces subfrenic
  - • prin diseminare hematogenă: abcese viscerale (cerebral, hepatic, renal), artrite supurate, nefrite interstițiale, endocardită
- amiloidoză secundară cu sindrom nefrotic
- vindecare cu fibroză retractilă şi bronşiectazie secundară
- cavități reziduale
- neoplasm pe cicatrice
- cronicizare (abces cronic sau pioscleroză) cu evoluție ulterioară spre hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar cronic

Abcesul cronic este sugerat de:

- episoade supurative în antecedente
- tuse persistentă cu expectorație purulentă
- sindrom de condensare
- imagine radiologică hidroaerică cu chenar gros, “în ramă”

Piascleroza este caracterizată de:

- episoade supurative multiple
- asimetrie toracică, zone de submatitate, raluri bronşice diverse

- radiologic: deviația traheei, atracția grilajului costal şi a diafragmului, imagini hidroaerice alternând cu benzi de fibroză, zone opace şi luminozități neuniforme

TRATAMENT

A. Profilaxie

- tratamentul prompt şi corect al infecțiilor căilor aeriene superioare şi al pneumoniilor bacteriene
- prevenirea situațiilor ce determină alterarea stării de conştiență şi diminuarea reflexelor de tuse
- evitarea surmenajului, epuizării, expunerii la frig şi la atmosferă poluată, evitarea umezelii, a ingestiei de lichide reci, suprimarea fumatului
- igienă orală şi dentară corespunzătoare
- administrarea profilactică de antibiotice la pacienții imunodeprimați în cursul intervențiilor chirurgicale
- tratamentul factorilor favorizanți (alcoolism, diabet)

B. Curativ

a. Non-farmacologic

- repaus la pat în condiții de spitalizare, minimum 4-6 săptămâni, în cazul supurațiilor acute şi în cazul episoadelor febrile ale supurației cronice
- dietă normocalorică (25 cal/kgc/zi), predominant lichidă şi semilichidă în cursul perioadei febrile, aportul hidric abundent favorizând drenajul
- dietă hipercalorică la pacienții cu risc de malnutriție

b. Farmacologic

A. Drenajul focarului supurativ
B. Tratamentul etiologic – antibioterapia
C. Tratamentul simptomatic
D. Tratamentul complicațiilor
E. Tratamentul chirurgical

A. Drenajul focarului supurativ

- fluidifiantele, expectorantele, mucoliticele şi hidratarea corectă - sunt ingredientele optime pentru asigurarea unui drenaj eficient

- drenajul postural – nu se recomandă la persoanele cu stare generală alterată şi/sau afecţiuni debilitante concomitente datorită riscului de aspirație a secrețiilor purulente în bronşiile de vecinătate; indicațiile acestei manevre trebuie stabilite cu multă atenție!
- bronhoaspirația pe bronhoscop sau chiar traheostomie cu aspiraţie şi drenaj se recomandă:
    - la toți pacienții care nu pot expectora eficient din cauza stării generale alterate, a afecţiunilor concomitente sau a fenomenelor severe de insuficiență respiratorie
    - când drenajul este dificil din cauza obstruării bronhiei de drenaj prin dopuri de mucus şi puroi vâscos
- puncția pleurală, urmată de spălare cu ser fiziologic şi administrare de antibiotice intrapleural - în caz de empiem pleural asociat
- pleurotomie şi drenaj chirurgical în cazurile severe

B. Tratamentul etiologic (antiinfecțios)

Se începe pe criterii de probabilitate (Bacilus fragilis fiind unicul anaerob insensibil la penicilină) cu una din variantele:

- Penicilină 10-20 mil UI/zi, în perfuzie i.v. (câte două perfuzii/zi a 4 ore) + Probenecid 500 mg × 4/zi + Metronidazol 2 g/zi p.o. (deoarece este sinergic cu Penicilina şi este eficient şi pentru Bacilus fragilis); penicilina a fost înlocuită aproape total de către penicilinele de tip A asociate cu un inhibitor de betalactamază (Augmentin 1g x 3-4/zi)
- Clindamicină 600 mg x 3-4 ori/zi i.v., apoi 300 mg x 4/zi p.o. imediat ce pacientul devine afebril – eficiență bună pe streptococ şi anaerobi
- Ampicilină/sulbactam (Unasyn) 1-2 g x 4/zi i.v. ± cefalosporină
- Ticarcilină/acid clavulanic 3-6 g x 4/zi
- Piperacilină/tazobactam 3 g x 4/zi

Dacă se suspicionează o anumită etiologie:

- pentru stafilococul meticilino-sensibil: Oxacilină 4-12 g/zi sau Cloxacilină 4-12 g/zi + Gentamicină 3-5 mg/kgc/zi (240 mg/zi)
- pentru MRSA: Vancomicină 1 g x 2/zi i.v. ± Gentamicină 3-5 mg/kgc/zi
- pentru bacilii gram negativi: Cefalosporină de generația a III-a (Cefotaximă 1-2 g x 3/zi i.v.) + Tobramicină 3 mg/kgc/zi sau Gentamicină
- pentru bacilul piocianic: Ceftazidim 1g x 3/zi i.v. sau Piperacilină/Tazobactam sau Ticarcilină/Acid clavulanic ± Tobramicină

- pentru fungi: Voriconazol 12 mg/kgc în prima zi apoi 8 mg/kgc/zi; după identificare şi antibiogramă se poate reveni spre Amfotericină B sau Fluconazol 6 - 12 mg/kgc/zi în perfuzie i.v. lentă
- pentru etiologia amoebiană: Metronidazol sau Tinidazol sau Cloroquin

Tratamentul antibiotic se face până la normalizarea aspectului radiologic, adică minimum 4-6 săptămâni; de obicei durata tratamentului este mai mare, până la 3-4 luni.

Cauzele eşecului terapeutic antibiotic:

- leziuni necrotice întinse
- drenaj insuficient (bronşic sau pleural)
- teren foarte precar
- antibiotic ineficient sau în doză insuficientă

C. Tratamentul simptomatic

- sindromul febril - antitermice: noraminofenazonă, 1 f i.v. de câte ori este necesar
- durerile toracice - antalgice, aplicații locale calde
- tusea neproductivă, chinuitoare - antitusive: codeină, 150 mg x 2-3 ori/zi
- transpirațiile profuze - atropinice

D. Tratamentul complicațiilor

- Hemoptizia – vezi capitolul Bronşiectazia

c. Tratamentul chirurgical - constă în exereza segmentului sau lobului afectat

Indicații:

- absența vindecării supurației după un tratament medical corect de 4-6 săptămâni
- tendință la hemoptizii masive şi repetate
- tendință evolutivă spre fibroză mutilantă (fibrotorax, piοscleroză)
- înlăturarea fondului cauzal primar al supurațiilor secundare (tumori bronşice, corpi străini etc.)
- abcesele cu fungi
- suspiciune de neoplazie

Condiții optime:

- stare generală bună, cu afebrilitate şi reducerea expectorației sub 50 ml/zi după 4-6 saptămâni de tratament (tratamentul antibiotic nu a fost eficient); singura excepție este etiologia cu Aspergillus la

imunodeprimați, când chirurgia trebuie efectuată precoce pentru obținerea vindecării
- rezervă respiratorie suficientă preoperatorie

Contraindicații:
- risc operator major (tare organice majore, vârstnici)
- bilateralitatea procesului supurativ
- bronhoree abundentă (plin proces evolutiv)

PROGNOSTIC

Modalitatea evolutivă poate fi:
- cu caracter autolimitant - abces unic sau multiplu
- fără tendință de autolimitare - gangrena pulmonară, ce apare de obicei la imunodeprimați

MESAJE FINALE

Deşi incidența şi prevalența sa este în scădere, abcesul pulmonar rămâne o afecțiune redutabilă şi o opțiune diagnostică de temut datorită următoarelor elemente:
- creşterea ponderii pacienților cu risc de a dezvolta pneumonie de aspirație şi abces pulmonar:
  - pacienți vârstnici, cu alterarea reflexelor de tuse şi/sau deglutiție, igienă orală deficitară, boli cronice debilitante, imobilizare la pat
  - creşterea numărului de persoane cu imunodeficiență
- creşterea incidenței pneumoniilor nosocomiale ce au risc de evoluție spre abces pulmonar
- creşterea ponderii germenilor plurirezistenți la antibioticele uzuale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ungureanu G, Covic M: Terapeutică Medicală, 2014.
2. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy, 19th Edition, 2011.
3. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th Edition, 2010
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2011
5. Le Book des ECN, Karila L, Roşu EA (eds), Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2011.

FIBROZELE PULMONARE IDIOPATICE

CONSIDERAȚII GENERALE

Fibrozele pulmonare sunt boli cronice, non-maligne şi non-infecțioase care evoluează ireversibil spre insuficiență respiratorie şi deces. Reprezintă stadiul terminal a peste 200 de patologii pulmonare interstițiale, categorie în care intră atât afecțiunile primare ale plămânilor cât şi boli sistemice cu afectare pulmonară secundară.

Prevalența este relativ mică (între 13 şi 20 la 100,000 locuitori), cu o uşoară dominantă la genul masculin. Debutul este cel mai adesea la vârste peste 50 de ani.

DEFINIȚIE

Fibrozele pulmonare reprezintă un grup heterogen de boli caracterizate prin modificări ireversibile ale parenchimului pulmonar; aceste modificări afectează septurile alveolare şi țesutul perialveolar, care se sclerozează datorită producerii în exces de țesut conjunctiv.

Cicatrizarea țesutului pulmonar va induce disfuncție ventilatorie restrictivă şi hipoxie, cu afectarea consecutivă a circulației pulmonare şi, în final, cord pulmonar cronic.

CLASIFICARE

- în funcție de evoluție:
  - acute
  - subacute
  - cronice
- în funcție de etiologie:
  - etiologie cunoscută
  - etiologie necunoscută
- în funcție de sediul afecțiunii de bază :
  - primitive
  - secundare

- în funcție de aspectul histopatologic:
    - granulomatoase
    - negranulomatoase

ETIOLOGIE

A. Fibroze pulmonare granulomatoase:

1. De etiologie cunoscută:
    - Expunere la substanțe organice = pneumonii de hipersensibilizare, alveolita alergică extrinsecă
        • bagasoză (expunere la manevre de procesare a trestiei de zahăr şi a melasei mucegăite)
        • plămânul fermierului – inhalarea de praf cu antigene organice ce provin din surse diferite: grâne, proteine aviare din dejecte, pene, puf (crescătorii de păsări) proteine animale, spori de ciuperci, rumeguş)
    - Expunere la pulberi anorganice:
        • aluminoza
        • berilioza
        • silicoza
        • pneumoconioze
        • expunere la metale grele
2. De etiologie necunoscută
    - sarcoidoza
    - granulomatoza cu celule Langerhans
    - vasculite granulomatoase (granulomatoza Wegener, sindromul Churg Strauss, poliangeita microscopică)

B. Fibroze pulmonare negranulomatoase:

1. De etiologie cunoscută:
    - azbestoza
    - fibroza post-medicamentoasă - cele mai frecvent incriminate droguri sunt: amiodarona, amfotericina B, carbamazepina, cocaina, ciclofosfamida, flecainida, nitrofurantoinul, penicilina, beta-blocantele, sărurile de aur
    - fibroza post-infecțioasă
    • aspergiloza
    • histoplasmoza

- infecții cu Mycobacterium, Mycoplasma, chlamidiae
- infecții virale (inclusiv SIDA)

- fibroza post-iradiere
- fibroza post-aspirație
- fibroza post-sindrom de detresă respiratorie a adultului

2. De etiologie necunoscută

- fibroza pulmonară idiopatică (FPI)
- colagenoze: lupus eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, sclerodermie, dermatomiozită, polimiozită
- proteinoza pulmonară alveolară
- pneumonii interstițiale cu limfocite
- pneumonia interstițiala cu eozinofile
- amiloidoza
- boli gastrointestinale: boli inflamatorii intestinale, ciroza biliară primitivă, hepatite cronice virale
- reacția grefă contra gazdă

În concluzie, principalele cauze ale fibrozelor pulmonare, responsabile de peste 80% din cazuri sunt:

1. Fibroza pulmonară primitivă (15% din cazuri)
2. Sarcoidoza (40% din cazuri)
3. Alveolita alergică extrinsecă
4. Histiocitoza X (granulomatoza cu celule Langerhans)
5. Colagenoze
6. Pneumoconioze
7. Pneumopatii medicamentoase

➢ **Factorii de risc**

- vârsta – boala afectează predominant persoane de vârstă mijlocie sau vârstnici
- fumatul
- ocupația: miner, fermier, constructor, persoane expuse la medii poluante
- terapia anti-neoplazică: radioterapie, chimioterapie
- factorii genetici

În cele ce urmează vom prezenta fibroza pulmonară idiopatică (FPI) drept prototipul bolilor pulmonare interstițiale.

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

DEFINIȚIE

Este o formă de fibroză pulmonară interstițială cronică de cauză necunoscută, ce apare de obicei la adultul de vârstă mijlocie sau la vârstnic şi care se caracterizează printr-un aspect histopatologic bine conturat; acesta, la rândul său, permite descrierea a şase subtipuri clinice, toate fiind caracterizate prin prezența sindromului inflamator şi a diverselor grade de fibroză.
Încadrarea în una din cele şase clase histopatologice este importantă deoarece au scheme terapeutice diferite.

PATOGENIE

Inițial s-a considerat că FPI are o patogenie inflamatorie care stimulează fibrogeneza. Pornind de la această teorie, baza tratamentului erau antiinflamatoriile steroidiene dar cu efecte terapeutice modeste. Teoriile moderne consideră că FPI este o afecțiune "epitelial-fibroblastică", în care un stimul necunoscut perturbă homeostazia celulei epiteliale alveolare, determinând activarea acesteia, ceea ce va induce formarea de focare fibroblastice şi acumularea de matrice conjunctivă (fibroză reparatorie aberantă). Procesul este mediat de eliberarea de citokine şi factori de creştere profibrotici de tipul: PDGF (platelet-derived growth factor), TGF-β (transforming growth factor), ILGF-1 (insulin-like growth factor), endotelina-1.

Se discută şi despre rolul factorilor genetici în patogenia FPI: existența unor cauze familiale de FPI corelate cu o telomeraza mutantă, dereglări ale expresiei genei ce codifică mucina 5 B şi a genei ce codifică caveolina 1.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

- simptomele sunt nespecifice şi depind de extenzia leziunilor pulmonare, de rata de progresie a bolii şi de existența complicațiilor (infecții pulmonare intercurente, cord pulmonar)

- tuse uscată
- astenie fizică
- artralgii, mialgii
- scădere ponderală moderată

- dispnee

- anamneza trebuie să precizeze:
  - dacă există cauze profesionale sau medicamentoase
  - debutul simptomelor şi durata de la debut
  - existența de AHC de fibroză pulmonară
  - statutul de fumător/fost fumător
  - anchetă minuțioasă a posibilelor expuneri la pulberi organice/anorganice la locul de muncă sau/şi la domiciliu, precizându-se: gradul şi durata expunerii, utilizarea sau nu de sisteme de protecție
- semne clinice:
  - examenul clinic poate fi normal la debut
  - ulterior se pot remarca:
    - tahipnee
    - reducerea excursiilor costale
    - raluri de fibroză (crackles), situate simetric bazal bilateral
  - semne de hipoxie cronică: cianoză, degete hipocratice
  - semne de insuficiență ventriculară dreaptă: jugulare turgescente, hepatomegalie dureroasă, edeme la membrele inferioare

b. Explorări paraclinice:

- examenele de laborator :
  - vor avea drept scop identificarea unei boli sistemice cu afectare pulmonară secundară (vasculite, colagenoze, infecții) şi care va beneficia de o conduită terapeutică complet diferită de FPI
  - prezența sindromului inflamator nespecific
- spirometria evidențiază disfuncție ventilatorie de tip restrictiv (reducerea capacității pulmonare totale, scăderea capacității vitale şi indice de permeabilitate bronşică normal)
- gazometria evidențiază hipoxie, inițial accentuată la efort, ulterior stabilă şi asociată cu scăderea $PaCO_2$
- bronhoscopia - are avantajul vizualizării directe şi oferă posibilitatea efectuării de biopsii şi de lavaj bronhoalveolar – permite orientarea diagnosticului în funcție de celularitatea obținută (alveolită cu PNN şi eozinofile)
- biopsia pulmonară chirurgicală (open lung) dă diagnosticul de certitudine

c. Metode imagistice

- Radiografia pulmonară poate arăta:

- opacități reticulare difuze situate periferic în lobii inferiori
- microleziuni chistice (aspect de "fagure de miere") şi dilatații bronşice prin tracțiune
- distorsiuni scizurale
- aspect de "sticlă mată"

- CT pulmonară cu rezoluție înaltă dă informații mult mai bune despre dezvoltarea şi distribuția fibrozei şi permite, în acelaşi timp, identificarea unor eventuale leziuni pulmonare coexistente (neoplasm, emfizem pulmonar); succesiunea de aspecte imagistice este similară cu cea descrisă la examenul radiologic

d. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul de FPI se suspectează la pacienții ce acuză dispnee moderată de efort şi tuse seacă şi la care ascultația pulmonară relevă raluri de fibroză la ambele baze pulmonare. Anamneza trebuie efectuată minuțios pentru a infirma fibrozele pulmonare de etiologie cunoscută şi pentru a identifica existența factorului genetic. Investigațiile paraclinice de rutină orientează diagnosticul dar trebuie însoțite de investigații specifice care să identifice nu numai diagnosticul de boală dar şi diagnosticul formei histopatologice.

➢ **Diagnostic diferențial**
- cu formele de fibroză pulmonară de etiologie cunoscută
- cu emfizemul pulmonar
- cu alte afecțiuni respiratorii care se însoțesc de hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar cronic

➢ **Complicații**
- hipertensiune pulmonară
- cord pulmonar cronic
- insuficiență respiratorie
- neoplasm pulmonar

STRATEGIA TERAPEUTICA

Nici un tratament nu s-a dovedit a fi eficace în oprirea sau încetinirea evoluției bolii.

A. Profilaxie
- oprirea fumatului

- combaterea malnutriției
- prevenirea infecțiilor respiratorii intercurente (vaccinare anti-gripală, anti-pneumococică)

B. Tratament curativ

a. Terapia non-farmacologică

- dietă echilibrată, normo sau hipercalorică pentru a preveni malnutriția prin lipsă de aport care va influența negativ evoluția bolii
- combaterea anxietății legate de conştientizarea gravității bolii prin psihoterapie, terapie de grup, eventual anxiolitice

b. Terapia farmacologică

- Oxigenoterapie
  - ameliorează toleranța la efort
  - ameliorează hipoxia şi încetineşte astfel instalarea hipertensiunii pulmonare
  - ameliorează calitatea somnului şi astfel ameliorează calitatea vieții
- tratamentul patogenic
  - nu se recomandă de rutină, doar la cazurile atent selecționate
  - Prednison 1 mg/kg corp + imunosupresoare (Methotrexat, Cyclosporină) – rezultatele sunt modeste şi nu justifică riscurile efectelor secundare nedorite redutabile
  - Prednison + Acetylcysteină 1800 mg/zi (efect antioxidant) – asocierea pare să încetinească evoluția bolii
  - Inhibitorii fosfodiesterazei 5 (sildenafil) ameliorează dispneea şi hipoxia
- tratamentul antifibrotic
  - Pirfenidona - efect antifibrotic, antiinflamator şi antioxidant are rezultate favorabile
  - Colchicina, medicament cu proprietăți antifibrotice in vitro, nu a dat rezultate în studii clinice
- reabilitarea pulmonară
  - exerciții fizice destinate ameliorării capacității de efort
  - exerciții de respirație
  - consiliere nutrițională

c. Tratamentul chirurgical

- transplantul pulmonar se recomandă în special la pacienții care sunt depistați cu FPI şi au stare de sănătate acceptabilă şi vârsta sub 55 de ani deoarece şansele de reuşită sunt mult mai bune.

PROGNOSTIC

Cu cât depistarea se face mai precoce, în faza în care nu s-a instalat încă hipoxia, pacientul are stare generală bună şi vârsta sub 55 de ani iar examenul histopatologic arată puține nuclee de fibroză, cu atât prognosticul este mai bun. Diagnosticul se pune de obicei când boala este în stadiu avansat, opțiunile terapeutice sunt aproape ineficiente şi prognosticul este rezervat, speranța de viață în astfel de situații fiind de sub 3 ani.

Factori de prognostic negativ:

- vârsta înaintată
- alterarea funcției pulmonare
- apariția unei infecții pulmonare intercurente
- apariția insuficienței cardiace, a ischemiei miocardiace şi/sau a tulburărilor de ritm

MESAJE FINALE

• Fibroza pulmonară reprezintă o modificare ireversibilă a structurii parenchimului pulmonar, putând reprezenta etapa finală evolutivă a peste 200 de boli pulmonare sau afectarea pulmonară în cadrul evoluției a numeroase boli sistemice. În aproximativ 50% din cazuri, etiologia bolii nu este identificată, aceste situații purtând denumirea de fibroză pulmonară idiopatică (FPI)

• Diagnosticul de FPI trebuie suspectat la orice pacient cu o afectare interstițială de cauză neprecizată. Anamneza minuțioasă, simptomele şi semnele clinice interpretate în contextul anamnestic, explorările imagistice completate de examenul anatomopatologic pun diagnosticul de certitudine, incluzând forma histopatologică, necesară inițierii schemei terapeutice. Cu cât depistarea diagnosticului se face mai precoce, cu atât prognosticul este mai bun şi şansele de supraviețuire cu o bună calitate a vieții sunt mai mari

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ungureanu G, Covic M: Terapeutică Medicală, 2014.
2. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy, 19th Edition, 2011.

3. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th Edition, 2010
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2011
5. Le Book des ECN, Karila L, Roşu EA (eds), Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2011.

PLEUREZII NETUBERCULOASE

CONSIDERAȚII GENERALE

Sunt cele mai frecvente maladii ale pleurei, reprezentând atât expresia afectării pleurale *per se* cât şi expresia a numeroase afecțiuni pulmonare şi extrapulmonare. Spectrul etiologic este foarte larg, de la boli infecțioase şi inflamatorii, neoplazii, boli de sistem, până la bolile cardio-vasculare şi embolia pulmonară.

Incidența bolii este subestimată deoarece sunt numeroase situațiile când se diagnostichează doar boala de bază, fără a se identifica şi afectarea pleurală secundară. Se estimează o incidență de aproximatic 1,5 milioane de cazuri diagnosticate/an în SUA, cele mai frecvente cauze fiind: insuficiența cardiacă decompensată, pneumoniile şi embolia pulmonară. Incidența pleureziei în funcție de gen diferă de la caz la caz: etiologia neoplazică şi lupică este mai frecventă la femei, etiologia pancreatică şi mesoteliomul malign apar mai frecvent la bărbați.

Prevalența este de 320 cazuri/100.000 locuitori în țările industrializate iar în țările cu incidență crescută a tuberculozei, pleurezia tuberculoasă reprezintă aproximativ o treime din cazuri.

DEFINIȚIE

Acumulare intrapleurală de lichid, fie liber (în marea cavitate), fie închistat (în pleură compartimentată).

CLASIFICARE

- în funcție de compoziția lichidului pleural:
  - Exusat
  - Transudat
- în funcție de procesul patologic de bază:
  - Secundare unei afecțiuni pulmonare
  - Secundare unei afecțiuni extrapulmonare
- în funcție de evoluție:
  - Acute

- Cronice

- în funcție de localizare:
  - Pleurezia marii cavități
  - Pleurezii închistate: apicală, costomarginală, diafragmatică, mediastinală

PATOGENIE

În mod normal, spațiul pleural conține 10-20 ml de lichid care reprezintă consecința, pe de o parte, a echilibrului dintre presiunea hidrostatică şi presiunea oncotică de la nivelul capilarelor pleurei viscerale şi parietale şi, pe de altă parte, consecința unui drenaj limfatic local corect. Alterarea acestui echilibru are drept consecință acumularea de lichid în spațiul intrapleural.

Mecanismele acumulării lichidului intrapleural

- creşterea presiunii hidrostatice în microcirculație (insuficiență cardiacă congestivă globală, sindrom de venă cavă superioară)
- scăderea presiunii coloid-osmotice a sângelui (hipoalbuminemii severe, ciroză hepatică)
- alterarea permeabilității pleurale (inflamație, neoplazie, embolie pulmonară)
- creşterea permeabilității capilare sau apariția de microleziuni capilare (traumatisme, neoplazii, inflamații, infecții, hipersensibilizare la medicamente, uremie, pancreatită)
- scăderea presiunii pleurale (atelectazii importante, mezoteliom)
- perturbarea drenajului limfatic (neoplazii)
- creşterea presiunii lichidului peritoneal şi trecerea acestuia spre cavitatea pleurală prin intermediul rețelei limfatice sau existenței unor defecte structurale diafragmatice (ciroză, dializă periotneală)
- trecerea fluidului din spațiul alveolar în spațiul pleural (prin pleura viscerală) în timpul edemului pulmonar acut

Analiza lichidului pleural dă informații importante asupra etiologiei pleureziei.

Tabelul I. Diferențierea transudat – exudat (criteriile Light, 1972 modificat 2002)

	TRANSUDAT	EXUDAT
proteine pleurale/proteine serice	< 0,5	≥ 0,5
LDH pleural/LDH seric	< 0,6	≥ 0,6
LDH pleural	< 0,45 din limita superioară a normalului LDH seric	≥ 0,45 din limita superioară a normalului LDH seric
proteine pleurale	< 3 g/dl	≥ 3 g/dl
colesterol pleural	< 45 mg/dl	≥ 43 mg/dl
colesterol pleural/colesterol seric	< 0,3	≥ 0,3
proteine serice – proteine pleurale*	> 3,1 g/dl	≤ 3,1 g/dl

* criteriu utilizat pentru identificarea situațiilor în care lichidul pleural este catalogat drept exudat deşi acesta este rezultatul tratamentului îndelungat cu diuretice pentru o insuficiență cardiacă congestivă (lichidul a fost inițial transudat dar s-a realizat o concentrare a proteinelor şi LDH pleural datorită “forțării” diurezei).

Dacă cel puțin una din primele trei condiții este îndeplinită, lichidul este considerat exudat.

ETIOLOGIE

Tabelul II. Etiologia transudatelor

ETIOLOGIE	PARTICULARITĂȚI
Insuficiența cardiacă	Este bilaterală în 81% cazuri Se asociază cu semne de insuficiența ventriculară stângă
Ciroza hepatică	Localizare dreaptă în 70% din cazuri Acumulare de lichid pleural prin migrarea lichidului de ascită la nivel diafragmatic Se asociază cu edem periferic sau anasarcă

ETIOLOGIE	PARTICULARITĂȚI
Sindrom nefrotic	Localizare bilaterală în majoritatea cazurilor Scăderea presiunii oncotice datorită proteinuriei masive
Hipoalbuminemie severă	Localizare bilaterală în majoritatea cazurilor Scăderea presiunii oncotice datorită proteinuriei masive Se asociază cu edeme periferice sau anasarcă
Hidronefroză	Ruptură renală în spațiul retroperitoneal şi pleural = urinotorax
Pericardită constrictivă	Creşterea presiunii hidrostatice Se poate asocia cu ascită sau anasarcă
Atelectazie	Creşterea presiunii negative intrapleurale
Dializă peritoneală	Acumulare de lichid pleural prin migrarea lichidului de ascită la nivel diafragmatic Lichidul pleural are caracteristici similare lichidului de dializă
Mixedem	Dacă pleurezia se asociază cu pericardită, lichidul este de obicei transudat; dacă nu, lichidul este de obicei exudat

Tabelul III. Etiologia exudatelor

ETIOLOGIE	PARTICULARITĂȚI
Pneumonie (pleurezie parapneumonică)	Se poate complica cu empiem pleural Puncție pleurală obligatorie
Neoplazii	Majoritatea pleureziilor sunt secundare cancerelor de plămân, de sân, limfoamelor
Infarct pulmonar	Pleurezia se asociază în 30% cazuri şi este hemoragică în 50% cazuri Se asociază cu dispnee severă, nejustificată prin mărimea pleureziei
Infecții virale	Pleurezie în cantitate mică, asociată de obicei cu manifestări generale şi nu cu manifestări pulmonare

ETIOLOGIE	PARTICULARITĂȚI
Post-bypass coronarian	Localizare predominent pe partea stângă Aspectul lichidului poate fi: - hemoragic – sângerare postoperatorie - serocitrin – mecanism posibil imun, recidivează
Tuberculoză	Localizare de obicei unilaterală, cel mai frecvent de aceiaşi parte cu afectarea pulmonară Hipersensitivitate la BK, culturi pozitive < 20% Biopsia pleurală confirmă diagnosticul
Pancreatită	Pleurezia se asociază în 50% din cazuri, de obicei fiind bilaterală În pseudochistul de cap de pancreas, apariția pleureziei se datorează migrării lichidului pancreatic prin diafragm (transudat)
Lupus eritematos sistemic	Poate fi prima manifestare a bolii Analiza lichidului este inutilă pentru punerea diagnosticului
Poliartrită reumatoidă	Apare frecvent la persoanele vârstnice, alături de deformările osoase caracteristice
Pleurezii induse medicamentos	Cele mai frecvente medicamente responsabile sunt: Nitrofurantoin, Methylsergide, Bromcriptină, Procarbazină, Methotrexate
Cauze rare: - Sarcoidoza - Uremia - Azbestoza - Abcesul subdiafragmatic - Post-radioterapie	

Orientare etiologică în funcție de aspectul macroscopic al lichidului pleural

1. Aspectul opalin necesită diferențierea:
   - pleurezia chiliformă (pseudochilotorax) – lichid lactescent, cu nuanță roz, rapid coagulabil, bogat în lipide şi colesterol (> 1g/dl), întâlnit frecvent în tuberculoză sau neoplasme
   - chilotorax – revărsare intrapleurală de limfă, produsă de rupturi, compresiuni sau obstrucții ale canalului toracic, bogat în trigliceride
2. Aspectul purulent apare în:
   - pleurezii suprainfectate (pleurezia tuberculoasă)
   - supurație pleurală (empiem)
3. Aspectul hemoragic poate fi întâlnit în:
   - neoplazii, boală Hodgkin
   - infarct pulmonar
   - hemotorax: traumatisme, ruptură de anevrism aortic, diateze hemoragice, supradozaj de anticoagulante
   - incident de puncționare

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Simptome proprii sindromului pleural

- dispnee – se datorează în special modificărilor de mobilitate induse diafragmului şi peretelui toracic de către lichidul pleural şi mai puțin hipoxemiei *per se*; o altă cauză ar putea fi boala de bază, motiv pentru care evacuarea lichidului pleural va duce nu numai la ameliorarea dispneii dar şi la identificarea etiologiei sindromului pleural
- tuse seacă, moderată; apariția expectorației purulente sau serosanguinolente sugerează existența unei penumonii sau a unui process neoplazic subjacent
- durere toracică moderat-severă, descrisă de pacient ca “o lovitură de cuțit”, cu exacerbare în inspire profund; se datorează iritației/inflamației pleurale produsă de apariția sindromului pleural. Durerea scade în intensitate pe măsura acumulării de lichid pleural

Simptome ce sugerează etiologia:

- edeme + ortopnee + dispnee paroxistică nocturnă = insuficiență cardiacă congestivă
- transpirații nocturne + stări subfebrile + hemoptizie = tuberculoză
- scădere ponderală + hemoptizie = neoplazie
- febră + expectorație muco-purulentă = pneumonie

Examenul fizic – depinde de cantitatea de lichid acumulat în spațiul pleural (volum < 300 ml nu se însoțeşte de semne fizice)

- bombarea peretelui toracic + lărgirea spațiilor intercostale de partea afectată (doar în pleureziile masive)
- diminuarea amplitudinii mişcărilor respiratorii la nivelul hemitoracelui afectat
- absența sau diminuarea transmiterii vibrațiilor vocale
- matitate situată decliv la percuție
- diminuarea până la abolire a murmurului vezicular
- frecătură pleurală, suflu pleuretic – în perioada de constituire sau de resorbție a lichidului
- semne generale de gravitate: polipnee, cianoză, tahicardie, hipoTA

b. Explorări paraclinice

- Puncția pleurală:

- confirmă prezența lichidului
- se poate efectua când grosimea lamei de lichid este de minimum 10 mm în decubit lateral
- premedicație cu Atropină 1 mg i.m. şi anestezie locală cu Lidocaină cu 10 minute anterior puncției pentru a preveni sincopa vagală (în special la bărbații tineri)
- puncționare în plină matitate, pe linia axilară posterioară
- în cazul puncției evacuatorii se vor extrage maxim 1200-1500 ml (se repetă la nevoie), şi se va opri la apariția reflexului de tuse sau a senzației de constricție toracică
- contraindicații (relative):
    - diateze hemoragice (se verifică anterior hemostaza)
    - tratament cu anticoagulante
- complicații:
    - pneumotorax

•durere la locul puncției
•contaminarea lichidului pleural şi transformare în empiem
- oferă date diagnostice certe doar în 25% din cazuri şi orientează diagnosticul în alte 25%

- Analiza lichidului pleural
  - valorile LDH pleural > 1000 UI/l sugerează prezența empiemului (în special de cauză fungică şi parazitară), a originii neoplazice sau din poliartrita reumatoidă
  - valorile scăzute ale glicopleuriei (30-50 mg/dl) sugerează o cauză malignă, tuberculoasă sau lupică; valori < 30 mg/dl sugerează artrita reumatoidă sau empiemul pleural
  - pH-ul pleural < 7,30 corelat cu un pH sanguin normal orientează către aceleaşi diagnostice ca şi scăderea glicopleuriei
  - pH-ul pleural < 7.1 – 7.2 sugerează în plus un risc ridicat de complicații locale, cu transformare rapidă în empiem şi necesitatea toracocentezei evacuatorii de urgență; în cazul pleureziilor neoplazice, aceste valori indică afectare pleurală extinsă, cu rată scăzută de succes a pleurodezei şi prognostic rezervat
  - un pH pleural < 7.2 arată un volum tumoral important şi un metabolism ridicat, pacienții având în general o supraviețuire < 30 de zile
  - valori crescute ale NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptid) >1300-4000 ng/l sunt sugestive pentru insuficiența cardiacă (mai ales în cazurile în care pleurezia este considerată idiopatică)
  - citologia lichidului pleural

    • prezența limfocitelor > 85% din celularitatea lichidului pleural sugerează drept cauză: tuberculoza, limfomul, sarcoidoza sau poliartrita reumatoidă

    • prezența eozinofilelor > 10% din celularitatea lichidului pleural exprimă de obicei existența de aer sau de sânge în spațiul pleural şi nu se corelează cu eozinofilia; poate fi asociată cel mai frecvent cu infarctul pulmonar sau azbestoza

• prezența celulelor mezoteliale în număr mare sugerează embolia pulmonară

• prezența globulelor roşii:

- GR = 5000-100000/ml - aspect serosanguinolent
- GR > 100000/ml - aspect sanguinolent
- Ht pleural > 50% Ht sanguin sau > 14% - hemothorax

- cultura lichidului pleural este pozitivă în 60% din cazurile infectate
- prezența marker-ilor tumorali (Ag carcino-embrionar, Leu-1 şi mucina) sugerează o cauză neoplazică şi capătă valoare diagnostică pe măsură ce valorile acestora sunt mai crescute
- markeri adiționali:

• amilaza pleurală – pancreatită, ruptură de esofag, neoplazie

• colesterolul şi trigliceridele pleurale – în chilotorax sau pseudochilotorax

• ANA total sau factorul reumatoid – colagenoze

-biopsia pleurală percutană este utilă în special în cazurile cu suspiciune de pleurezie tuberculoasă.
-toracoscopie cu biopsie direcționată elucidează diagnosticul în 95-98% din cazuri.

c. Metode imagistice

Examenul radiologic:

- opacitate de intensitate supracostală, omogenă, triunghiulară, cu limita superioară concavă în sus şi înăuntru, care se prelungeşte frecvent axilar
- în revărsatele pleurale de mari dimensiuni se observă împingerea mediastinului de partea sănătoasă; dacă însă mediastinul este atras spre partea afectată va trebui suspectat un neoplasm endobronşic cu atelectazie secundară
- cantitățile mici devin vizibile pe radiografia de față când depăşesc 200-300 ml (umplând sinusul costodiafragmatic) sau în decubit lateral (ca o bandă costomarginală)

- cantitățile mai mici de 200 ml sunt vizibile doar pe radiografiile în decubit lateral sau prin ecografie.

CT toracic se va recomanda în toate pleureziile de cauză neprecizată deoarece permite identificarea leziunilor subjacente lichidului pleural (neoplazie, tuberculoză).

Angiografia CT se va recomanda pentru confirmarea suspiciunii de embolie pulmonară.

d. Sinteza diagnosticului

Anamneza detaliată poate da indicații valoroase asupra cauzei pleureziei (ex: istoric de insuficiență cardiacă indiferent de etiologie, istoric de etilism cronic responsabil de ciroză hepatică sau pancreatită acută, expunere la pulberi anorganice, chirurgie cardiacă, neoplazie, medicamente recomandate). Simptomatologia poate fi modificată de simptomele bolii de bază.

Manifestările clinice sunt foarte variate şi, în cele mai multe situații, reflectă boala de bază.

Examenul fizic va pune în evidență prezența sindromului pleural (dacă volumul de lichid acumulat este > 300 ml) dar se vor căuta concomitent şi semne ce ar putea indica etiologia pleureziei. Explorările paraclinice se vor axa pe identificarea cauzei şi pe analiza lichidului pleural; totuşi, în 20% din cazuri pleurezia rămâne idiopatică.

➢ **Forme clinice frecvente**

1. Pleurezia neoplazică

- evoluează cu lichid în cantitate mai mare şi cu tendință de refacere rapidă după evacuare
- aspect adesea hemoragic
- examenul citologic al lichidului pleural:
  - celule mezoteliale alterate ("inel cu pecete")
  - celule neoplazice
  - hematii
- evoluție cu agravare progresivă

2. Pleurezia parapneumonică

- este de obicei unilaterală
- predominanța PMN în lichidul pleural
- tendință la închistare

- etiologie foarte variată: infecții virale, bacteriene, fungice, parazitare

3. Pleurezia din mezoteliomul pleural

- persoane peste 60 de ani, expuse cronic la pulberi de azbest
- lichid abundent, unilateral; prezența celulelor maligne poate preta la confuzie cu adenocarcinomul
- CT toracic: pleură viscerală cu îngroşări neregulate
- biopsia pleurală precizează diagnosticul

4. Pleurezia reumatoidă

- apare mai frecvent la vârstnici
- lichid pleural în cantitate redusă, unilateral, cu glicopleurie scăzută (< 40 mg/dl), LDL pleural > 7000 UI/l şi pH < 7.2
- factor reumatoid seric cu titru ridicat (>1/320)

5. Pleurezia lupică

- survine atât în LES cât şi în lupusul medicamentos
- glicopleurie > 80 mg/dl
- pH > 7.35
- LDH < 500 UI/l
- raport ANA pleural/seric ≥ 1

6. Pleurezia din pancreatite

- simptomatologie abdominală (reacție pancreatică):
    - dureri "în bară"
    - febră
    - greață, vărsături, diaree
- lichid de obicei unilateral, tulbure sau hemoragic, cu nivel crescut al amilazelor serice şi în lichidul pleural

7. *Pleurezia medicamentoasă*

- asociază adesea infiltrate pulmonare şi eozinofilie sanguină
- droguri frecvent incriminate (în administrările cronice prelungite): nitrofurantoin, bromocriptină, amiodaronă

8. Pleurezia idiopatică

În pofida investigațiilor paraclinice corect recomandate, în 20% din cazuri etiologia rămâne neelucidată - pleurezia idiopatică; în aceste cazuri, etiologiile cele mai probabile sunt:

- azbestoză

- secundară administrării de droguri (nitrofurantoin, amiodaronă sau droguri ce pot induce lupus eritematos)
- secundară migrării lichidului de ascită existent în cantitate mică

În fața cazurilor de pleurezie idiopatică se vor lua în calcul următoarele date:

- pacientul este clinic stabil
- pacientul nu prezintă scădere ponderală
- i.d.r. la tuberculină este negativ şi valorile ADA pleurale sunt negative
- absența febrei
- limfocitele din lichidul pleural sunt < 95% din totalul celulelor
- revărsatul pleural ocupă < 50% din hemitorace

Dacă pacientul îndeplineşte aceste criterii, etiologia revărsatului pleural este probabil benignă şi evoluția va fi favorabilă în timp. Dacă pacientul nu îndeplineşte aceste criterii se va evalua cu atenție necesitatea continuării investigațiilor, care vor fi din ce în ce mai agresive, cu şansa de doar 20% de a identifica etiologia:

- bronhoscopie
- pleuroscopie sau toracotomie exploratorie

➢ Diagnosticul diferențial

A. Pleurezia marii cavități

- pneumonia lobului inferior
- atelectazia lobului inferior
- pahipleurita întinsă
- neoplasmul bronhopulmonar masiv
- pericardita exsudativă masivă
- chistul hidatic voluminos la baza pulmonului

B. Pleurezia închistată

- Apicală
    - pahipleurită apicală (mai ales la vârstnic ca sechelă tuberculoasă)
    - cancer pulmonar apical (Pancoast-Tobias)
- Costo-marginală
    - atelectazie
    - tumoră benignă
    - pneumonii

- Diafragmatică
    - abces subfrenic
    - pareză diafragmatică
    - chist hidatic bazal
- Mediastinală
    - alte cauze de sindrom mediastinal (neoplasme, limfoame)
- Interlobară
    - tumori
    - chist hidatic
    - tumoră fantomă

➢ **Complicații**
- transformare purulentă – empiem pleural
- insuficiență respiratorie
- fistulizare în bronşii
- vindecare cu defect = pahipleurită
- pahipleurita extinsă = fibrotorax pleurogen
- disfuncție ventilatorie restrictivă – cord pulmonar cronic

STRATEGIA TERAPEUTICA

a. Nonfarmacologică
- repaus la pat în perioada acută, prelungit în funcție de forma clinică
- dietă normocalorică şi hidratare corectă în formele febrile
- *Kineziterapia* este esențială pentru prevenirea sechelelor fibroase. Se începe după

remisiunea fenomenelor acute, când tendința de resorbție a lichidului este evidentă.

b. Farmacologică

A. Tratamentul simptomatic:
- febra - antitermice: noraminofenazonă, 1 f i.v. de câte ori este necesar
- junghiul toracic - antalgice, aplicații locale calde, Fenilbutazonă 200 mg × 3/zi, 7 zile (în plus grăbeşte resorbția lichidului)
- tusea neproductivă, chinuitoare - antitusive: codeină, 150 mg x 2-3 ori/zi

B. Tratamentul patogenic

- corticoterapia – utilizată pentru acțiunile sale antiinflamtorie, antiexudativă şi antifibrinoasă, grăbind astfel resorbția lichidului pleural şi prevenind vindecarea cu defect; se va utiliza numai când se cunoaşte diagnosticul etiologic - Prednison 0,5 mg/kgc/zi × 10 zile, după care se scade cu câte 5 mg la fiecare 5 zile (în total cca 3-4 săptămâni)

C. Tratamentul etiologic

- reprezintă baza tratamentului
- în majoritatea cazurilor de transudate, tratamentul corect al afecțiunii de bază va duce la rezorbția lichidului pleural (insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, sindromul nefrotic, etc); în cazurile grave, cu acumulare de lichid în cantitate mare şi fenomene de insuficiență respiratorie, evacuarea pleurală se va face pentru ameliorarea simptomatologiei
- în majoritatea cazurilor de exudate, evacuarea lichidului pleural reprezintă o terapie adjuvantă foarte importantă pentru prevenirea vindecării cu defect şi pentru ameliorarea simptomatologiei (neoplazii, tuberculoză, empiem pleural)

c. Chirurgicală se practică:

- în formele de pleurezii parapneumonice în care nu se poate obține o evacuare corectă a lichidului pleural cu ajutorul tehnicilor clasice
- pentru realizarea pleurodezei cu ajutorul toracoscopiei video-asistate – are avantajul de a insufla talc direct pe suprafața pleurală față de metoda clasică, de a injecta soluția ce conține talc în spațiul pleural
- decorticare pulmonară – în formele de pahipleurită extinsă care determină disfuncție ventilatorie restrictivă severă
- implantarea de shunt-uri pleuro-peritoneale în pleureziile recurente sau în cazul pleureziilor chiloase – este o soluție terapeutică de rezervă deoarece shunt-urile sunt rău tolerate de pacienți şi prezintă, în timp, risc crescut de malfuncție

➢ **Particularități terapeutice**

1. Pleurezia hemoragică

- tratamentul se va adapta fiecărei etiologii în parte:
  - tuberculoză
  - neoplasm bronhopulmonar
  - metastaze, cel mai frecvent de la neoplasmul de sân, prostată, ovar, tiroidă, limfoame, hemopatii maligne

- mezoteliom pleural
- boală Hodgkin
- infarct pulmonar
- traumatism
- boli hemoragipare (CID, trombocitopenii severe, limfoame maligne, leucemii acute)

- evacuarea lichidului pleural:
  - în cazul etiologiei neoplazice, evacuarea lichidului pleural este obligatorie, riscul refacerii lichidului pleural necesită crearea rapidă a unei pleurodeze (sclerozarea pleurei) sau drenaj continuu cu ajutorul unui cateter plasat prin tunelizare în spațiul pleural (oferă rezultate mai bune decât pleurodeza)
  - în cazul infarctului pulmonar pleureziile sunt reduse cantitativ şi se resorb rapid – nu necesită evacuare; tratamentul anticoagulant nu trebuie oprit în pofida caracterului sanguinolent sau net hemoragic al pleureziei

2. Empiemul pleural

- prezența de puroi intrapleural, cu apariția pleureziei purulente (piotorax)
- poate fi:
  - primitiv – de obicei bacterian (prin embolie septică)
  - secundar:
    - unei pneumonii, bronhopneumonii, bronşiectazii, abces pulmonar
    - unui infarct pulmonar
    - unui neoplasm pulmonar suprainfectat
    - unei tuberculoze pulmonare
    - unui proces de vecinătate extrapulmonar
      - de la cuşca toracică: osteocondrită, osteomielită costală
      - de la mediastin – mediastinită supurată
      - de la un proces subdiafragmatic: abces subfrenic, abces hepatic
    - unui focar septic de la distanță: osteomielită
    - unui traumatism toracic accidental sau chirurgical
- spectrul etiologic actual
  - stafilococi
  - bacilli gram negative (E. Coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas)

- streptococi
- pneumococi
- anaerobi

- clinic:
  - sindrom infecțios
  - stare generală alterată, cu adinamie, prostrație
  - frisoane mari şi repetate
  - febră hectică, neregulată sau remitentă
  - hipocratism digital

- paraclinic:
  - VSH accelerată
  - hiperleucocitoză cu neutrofilie şi deviație marcată la stânga, uneori chiar reacție leucemoidă cu GA = 20.000-30.000/mm^3
  - anemie feriprivă prin mecanism inflamator
  - puncția pleurală confirmă diagnosticul - prima puncție poate fi ”albă” deoarece puroiul poate fi cremos, vâscos, greu de extras
  - examenul lichidului:
    - • aspect tulbure opalin sau purulent
    - • examen chimic: pH < 7.20, glucoză < 60 mg/dl, LDH > 1000 U/l
    - • examen citologic: PMN > 10.000/mm^3, adesea alterate (piocite)
    - • examen bacteriologic direct şi însămânțare pe medii aerobe şi anaerobe

- complicații
  - fistulă pleuro-bronşică, cu risc de abcedare pulmonară secundară prin însămânțare bronhogenă
  - septicemie, cu risc de metastazare septică sistemică (endocard, pericard, creier, rinichi, splină, ficat) şi şoc toxico-septic
  - amiloidoză (în cazul supurațiilor prelungite)
  - fibrozare, în cazul evoluției nefavorabile, de vindecare cu defect (simfize pleurale, pahipleurită, fibrotorax pleurogen)
  - cronicizare

- Tratament

A. Tratamentul antiinfecțios – se va instaura precoce şi, pe cât posibil, adecvat agentului etiologic

1. Până la identificarea germenului: tratamentul va fi întotdeauna asociat, cel puțin unul din antibiotice trebuie să fie activ pe anaerobi (dată fiind frecvența crescută):

- Penicilină G 5-10 mil UI x 4/zi sau Cefalosporină generația II-III + Metronidazol i.v. 1 g x 2/zi sau
- Amoxicilină 1.5 g x 3/zi + Clindamicină i.v. 600 mg × 3/zi în caz de alergii la peniciline

2. După identificarea germenului – se poate trece la terapie țintită, conform antibiogramei, administrând tratament antibiotic pe cale generală timp de 4-6 săptămâni.

B. **Drenajul empiemului** se poate realiza:

- toracenteză evacuatorie sau pleurotomie cu drenaj aspirativ continuu asociată cu:
  - spălarea cavității pleurale cu ser fiziologic (500 ml/zi) sau introducerea intrapleurală de enzime proteolitice (Urokinază 100.000 UI) pentru evitarea cloazonării
  - tratament antibiotic empiric
- în cazurile asociate cu pungi pleurale multiple se practică toracoscopie pentru secționarea tuturor pungilor pleurale şi eliberarea plămânului
- în caz de eşec se va practica toracotomie şi decorticarea zonelor vindecate cu defect (cicatrici fibroase, pahipleurită) şi a pungilor cu puroi restante cu eliberarea plămânului şi drenajul pleurei.
- în cazurile cu supurație cronică se practică pleurotomie largă şi drenajul cavității închistate

C. **Kineziterapia** este esențială pentru evitarea consecințelor fibrozării, fiind indicată atât în faza acută cât şi în perioada de recuperare.

PROGNOSTIC

- depinde de cauza pleureziei şi de promptitudinea cu care se depistează diagnosticul şi se instituie schema terapeutică adecvată
- morbiditatea şi mortalitatea sunt direct proporționale cu etiologia sindromului lichidian pleural, stadiul de evoluție al bolii de bază şi al pleureziei
- apariția pleureziei în cursul evoluției unei pneumonii agravează prognosticul; depistarea tardivă şi tratamentul incorect/incomplet al infecției pul-

monare/pleurale pot favoriza apariția empiemului pulmonar, sepsis sau vindecare cu defect

- apariția pleureziei în cursul evoluției unui proces neoplazic agravează prognosticul (media de supraviețuire se reduce la 4 luni); cele mai frecvente cancere care se asociază cu pleurezie sunt cancerul bronho-pulmonar (la bărbat) şi cancerul de sân (la femeie)

MESAJE FINALE

• Prezența unui sindrom lichidian în cavitatea pleurală, chiar de mici dimensiuni, trebuie investigată şi etiologia acestuia trebuie identificată. Puncția pleurală şi analiza lichidului pleural rămân investigații de rutină pentru depistarea cauzei pleureziei. Orice revărsat lichidian pleural a cărei natură este necunoscută trebuie puncționat, iar dacă survine în context febril trebuie puncționat de urgență.

• Principalul obiectiv terapeutic, în afara tratamentului etiologic, este vindecarea fără sechele pleurale care să altereze funcția ventilatorie pulmonară.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ungureanu G, Covic M: Terapeutică Medicală, 2000.
2. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy, 19th Edition, 2011.
3. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th Edition, 2010
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2011
5. Le Book des ECN, Karila L, Roşu EA (eds), Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2011.

CANCERUL BRONHOPULMONAR

CONSIDERAȚII GENERALE

Cancerul bronhopulmonar (CBP) ocupă primul loc între decesele cauzate de toate tipurile de neoplazii (mai mult decât cancerul de sân, de colon şi de prostată la un loc), în principal datorită diagnosticării tardive (7/8 din cazuri având o evolutie asimptomatică), motiv pentru care doar 20-25% din totalul cazurilor nou diagnosticate sunt operabile iar, în absența tratamentului, majoritatea pacienților decedează în primul an.

CBP este mai frecvent la bărbați decât la femei, cu un raport B/F de 2-6/1, raport care tinde să scadă. De asemenea, CBP este mai frecvent în mediul urban față de mediul rural. Vârsta medie la diagnostic este de 50 de ani la bărbați şi peste 60 de ani la femei.

Fumatul ramâne principalul factor de risc pentru toate tipurile histologice de CBP.

Supraviețuirea pacienților diagnosticați cu cancer pulmonar este extrem de redusă la 5 ani:pentrupacienții cu neoplasm bronhopulmonar în stadii avansate, rata de supraviețuire la 5 ani este de numai17-18%, fiind practic nulă pentru cei cu boală metastatică (55% din totalul cazurilor nou diagnosticate prezintă deja metastaze).

Rata de supraviețuire la 5 ani se află totuşi în creştere, de la 8% în anii ’60 la 15 % pentru toate stadiile, datorită progreselor în prevenție şi tratament.

Astfel, persoanele cu risc (fumatorii, cei cu expunere profesională şi cei diagnosticați cu BPOC) trebuie evaluați periodic, în speranța diagnosticării precoce, bronhoscopia fiind investigația esențială ce poate oferi, în scurt timp, un diagnostic pozitiv precum şi stadializarea neoplasmului bronhopulmonar.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Tumorile pulmonare pot fi benigne sau maligne, primare sau metastatice. Cancerul bronho-pulmonareste cea mai frecventă tumoră a plămânuluişi este cel mai frecventde origine non-dermică.

Factorii etiologici:

• **Fumatul** este cel mai important factor de risc, cancerul bronhopulmonar fiind singura neoplazie la care s-a identificat şi demonstrat existența unui factor de risc major şi care poate fi evitat în totalitate. Depinde de vârsta la care a fost inițiat fumatul, durata fumatului şi numărul de țigarete, conținutul de gudroane şi nicotină al țigărilor.

Fumul de țigară conține o multitudine de agenți chimici (>4000) din care peste 50 sunt cancerigeni: hidrocarburile aromatice policiclice, nitrozamine, hidrocarburi heterociclice, benzen, poloniu-210 radioactiv.În cazul fumatului pasiv ("second hand smokers"), expunerea la carcinogeni este mai redusă decât în cazul fumatului activ; riscul de a dezvolta cancer pulmonar la un nefumător creşte cu 25%, în cazul în care soțul/soția fumează.

Renunțarea la fumat reduce semnificativ riscul de CBP (întrerupere de minim 5 ani).

- **Expunerea profesională**

- Radon (la minerii din minele de uraniu)–produs de degradare al radiumului şi uraniului; cel mai important factor incriminat la nefumatori; produce lezarea epiteliului căilor respiratorii prin emisia de radiații ionizante;

- Azbest (la lucratorii din construcții, demolări, instalatori, mecanici) – este agentul cel mai frecvent implicat în cazul cancerelor profesionale;

- Arsenic (la lucrătorii din turnătoriile de cupru, industria pesticidelor şi a tratării lemnului);

- Siliciu (la mineri şi sablatori);

- Cromati (în fabricile de producere a oțelului inoxidabil şi a pigmenților);

- Nichel (în fabricile producatoare de baterii şi oțel inoxidabil);

- Gaze din furnale (la muncitorii din industria oțelului).

- **Afecțiuni pulmonare** precum**:** BPOC, fibroze interstițiale difuze, azbestoza benignă pot fi asociate cu un risc crescut de apariție a cancerului bronhopulmonar.

- **Factorii alimentari** sunt printre cei mai studiați factori, suplimentele de β-carotenpot creşte susceptibilitatea dezvoltării bolii la fumători, în timp ce consumul de fructe, legume verzi şi galbene şi probabil microelemente poate reduce riscul apariției cancerului pulmonar.

- **Factorii de risc familiali** au fost luați în calcul, odată cu descoperirea unor *factori genetici* care cresc probabilitatea apariției CBP la anumite subgrupe populaționale expuse la factori carcinogeni din mediu.
- **Virusurile oncogenice** au fost studiate în relația cu anumite tipuri histologice care sunt cel mai puțin corelate cu fumatul, fiind discutat*rolul papilomavirusului în geneza carcinomului scuamos.*

Este nevoie de expunere prelungită la agenții cancerigeni şi acumularea unor mutații genetice multiple până la transformarea neoplazică a celulelor epiteliului respirator. Mutații ale genelor care stimulează proliferarea celulară (K-RAS, MYC), care codifică receptorii factorului de creştere (EGFR, HER2/neu) şi inhibă apoptoza (BCL-2) contribuie la proliferarea celulelor tumorale. Prin acelați mecanism, acumularea mutațiilor care inhibă genele supresoare (p53, APC) va favoriza producerea cancerului.

Pe măsură ce informațiile asupra genomului uman se vor acumula, devine tot mai verosimil faptul că tabloul biologiei cancerului va fi elucidat. Cunostințele astfel câştigate vor revoluționa profilaxia, diagnosticul şi tratamentul acestei boli fatale.

Clasificarea tumorilor pulmonare

Datorită prognosticului, evoluției şi tratamentului diferite, CBP se clasifică în două grupe majore, cu importanță clinică practică:

- *Non small cell carcinoma* (NSCLC = carcinom fără celule mici) care cuprinde carcinomul scuamos, adenocarcinomul, carcinomul cu celule mari;
- *Small cell carcinoma* (SCLC = carcinom cu celule mici).

SCLC este un tip de cancer foarte agresiv, care apare aproape întotdeauna la fumători şi prezintă metastaze generalizate în 60% din cazuri la momentul diagnosticării.

Comportamentul clinic al NSCLC este mai variabil şi depinde de tipul histologic.

Organizația Mondială a Sănătății a pus la punct clasificarea morfologică a tumorilor de parenchim şi de pleură,din cauza polimorfismului patologic şi a necesității de a corela un anumit tip histologic cu un anumit prognostic.

În România, pe locul întâi se situează, deocamdată, carcinomul epidermoid (45%), urmat de adenocarcinom (25%), carcinomul cu celule mari (10%) şi carcinoamele cu celule mici (20%).

Carcinomul scuamos a fost cel mai frecvent tip histologic raportat (30-35% din cancerele pulmonare). Ulterior s-a înregistrat o reducere a **incidenței acestuia** dar şi o creştere simultană a incidenței adenocarcinomului. Carcinoamelor de tip scuamos, indiferent de situarea centrală sau periferică, au tendința la necrozare şi formare de cavități. Unele forme centrale se pot manifesta într-un procent redus prin tumori endobronşice care determină tuse persistentă, hemoptizii, infecții respiratorii recurente şi se asociază cu un**stadiu inci**pient de cord pulmonar.

Adenocarcinomul reprezintă, la ora actuală, cel mai frecvent tip histologie de CBP, fiind cu preponderență raportat la femei şi la persoanele nefumătoare, indiferent de sex. Spre deosebire de carcinomul scuamos, adenocarcinomul este mai frecvent situat periferic.

Carcinomul bronhioloalveolar este un subtip histologie de adenocarcinom, are corelația cea mai **redusă cu fumatul.** Localizarea poate fi adesea periferică difuză sau circumscrisă. Forma difuză are prognosticul cel mai rezervat.

Carcinomul nediferențiat cu celule mari se defineşte histologic prin structurile neoplazice glandulare sau scuamoase şi se prezintă macroscopic sub forma unor tumori centrale cu necroză şi au un **prognostic rezervat.**

Carcinomul cu celule gigante este definit, din punct de vedere histoiogic, prin prezența de celule gigante, multinucleate cu aspect bizar, care reprezintă cel puțin 40% din populația celulară. Este tipul cu cel mai rezervat prognostic şi cu capacitate de metastazare particulară la nivelul tractului gastro-intestinal.

Carcinomul cu celule mici face parte, din grupul tumorilor neuroendocrine pulmonare şi recunoaşte, de asemenea, fumatul ca factor etiologic. Este situat în submucoasa căilor aeriene, mase perihilare.

DIAGNOSTIC

La un subiect fumător, de peste 40 ani, orice simptom respirator, oricare ar fi gravitatea şi natura acestuia, trebuie să atragă atenția şi să conducă la efectuarea unei radiografii toracice.

Aproximativ 25% din carcinoamele pulmonare sunt asimptomatice şi sunt depistate accidental la un examen radiologic toracic. Simptomele şi semnele apar datorită efectelor locale ale tumorii, extinderii regionale şi metastazelor.

Sindroamele paraneoplazice şi sindroamele sistemice pot apărea în orice stadiu evolutiv.

a. Clinic

Manifestările clinice ale cancerului bronhopulmonar sunt de o mare diversitate în raport cu forma anatomo-clinică, tipul histologic şi stadiul bolii.

Nici un simptom sau semn nu este patognomonic pentru CBP, dar ele pot fi clasificate în 4 categorii:
1) manifestări datorate creşterii tumorale locale şi diseminării intratoracice;
2) manifestări datorate metastazelor la distanță;
3) simptome generale nespecifice;
4) sindroame paraneoplazice.

1. Manifestări datorate creşterii tumorale locale şi diseminării intratoracice

Tusea este manifestarea cea mai frecventă acuzată de către pacienți. Modificarea caracterului tusei la o persoană fumătoare şi cunoscută cu BPOC trebuie să ridice suspiciunea unui neoplasm pulmonar **asociat.** Tusea poate să fie seacă sau productivă, iar *bronhoreea,* descrisă clasic la pacienții cu carcinom bronhoalveolar, apare la un număr redus de cazuri **cu acest tip histologic.**

Dispneea apare la 1/3 din pacienții cu cancer pulmonar; ca şi tusea, poate fi determinată de:*obstrucția cailor aeriene, pneumonia obstructivă sau atelectazia, limfangita carcinomatoasă, revărsatele pleurale şi pericardice.*

Wheezing-ul localizat, unilateral, este rar primul semn de manifestare al bolii şi apare atunci când tumoradetermină obstrucția unui ram bronşic mare.

Stridorul apare în tumorile traheale înalte**.**

Hemoptizia cel mai frecvent se asociază cu carcinomul scuamos. Hemoptizia, de obicei, este în cantitate redusă şi are caractercataclismic foarte rar, doar atunci când tumora erodează un vas de calibru mare şi poate produce deces prin asfixie.

Durerile toracice au mecanisme de producere şi caractere diferite şi au doar relevanță simptomatică. Durerea intermitentă, difuză, de partea afectată este provocată de invazia țesuturilor adiacente. Durerea persistentă progresivă semnalează adesea invazia peretelui toracic sau a structurilor mediastinului şi, din această cauză, se asociază stadiului avansat local al tumorii.

Revărsatele pleurale şi pericardice se produc cel mai adesea, ca exten-

sie tumorală directă.

Chilotoraxul poate să apară din cauza obstrucției limfatice tumorale.

Disfonia este determinată de compresia nervului laringeu inferior recurent; cel mai frecvent apare pe stânga, din cauza situării intratoracice a nervului de această parte.

Sindromul de venă cavă superioară (VCS) apare fie prin compresie directă, fie prin invazia VCS de către ganglionii limfatici mediastinali afectați sau de către tumora însăşi. Tipul histologic cel mai frecvent asociat sindromului de VCS este cancerul cu celule mici. Examenul fizic evidențiază edeme faciale la nivelul gâtului sau la nivelul membrelor superioare (aspect de „pelerină“), cianoză cu aceeaşi distribuție, venele jugulare dilatate,circulație colaterală venoasă toracică.

Tumora Pancoast (tumora de şanț pulmonar superior) determină prinderea plexului brahial şi are ca expresie clinică *plexalgia, liza costală, atrofia musculaturii mâinii*, *durere* cu distribuție pe dermatoamele C8, TI, T2. Poate apărea şi sindromul Claude Bernard Horner.

2. Manifestări datorate metastazelor la distanță

În ceea ce priveşte manifestările de extensie extratoracică, se apreciază că aproximativ 60-70% din bolnavii cu CBP au metastaze la prezentare şi că 1/3 din acestea au simptome determinate de metastaze. Se întâlnesc la 60% din pacienții cu SCLC (la care apar precoce) şi la 30-40% din pacienții cu NSCLC stadiul IV (la care sunt mai tardive). Ele pot fi asimptomatice sau produc tulburări în raport cu localizarea şi mărimea lor. CBP poate metastaza virtual oriunde, dar cele mai frecvente organe afectate sunt sistemul nervos central, osul, ficatul şi glandele suprarenale.

Metastazele cerebrale pot determina apariția sindromului de hipertensiune intracraniană, semne şi simptome neurologice de focalizare, convulsii, confuzie, modificări de personalitate, pareze sau paralizie, grețuri şi vărsături şi în final comă şi moarte.

Metastazele osoase apar, în mod normal, la orice nivel, dar vertebrele, coastele şi oasele centurii pelvine reprezintă sediile predilecte, produc dureri severe şi fracturi patologice.

Metastazele hepatice prezintă prognosticul cel mai rezervat. Produc simptome gastrointestinale şi în ultimă instanță insuficiență hepatică.

3. Simptome generale nespecifice

Scăderea ponderală, anorexia, astenia, febra, anemia *sunt* determinate fie de sindromul paraneoplazic, fie **de prezența metastazelor.**

4. Sindroamele paraneoplazice

Sindroamele paraneoplazice asociate CBP sunt numeroase şi foarte variate. Apar la aproximativ 10-20% din pacienți. Sunt tulburări nespecifice ce interesează diverse organe şi sisteme, produse în stadii relativ incipiente ale bolii. Ele sunt datorate secreției de hormoni ectopici de către țesutul tumoral. Evoluția acestor sindroame este legată de cea a tumorii: pot precede manifestările respiratorii ale cancerului pulmonar, dispar după rezecția tumorală şi reapar în caz de recidivă sau metastazare. Manifestările paraneoplazice apar mai frecvent în SCLC şi mai rar în carcinomul epidermoid şi adenocarcinom. Cuprind următoarele categorii majore: endocrine, neurologice, cardiovasculare, musculoscheletale şi cutanate.

- **Sindroame paraneoplazice asociate mai frecvent cu SCLC:**

- *Sindromul secreției neadecvate de ADH* (SIADH) este determinat de secreția de arginin-vasopresină, care creşte reabsorbția apei la nivel renal şi, consecutiv, provoacă **hiponatremie.** Clinic, aceasta se manifestă prin simptomatologie predominant neurologică **(hiporeflexie,** confuzie, somnolență).

- *Ginecomastia* are ca substrat secreția ectopică de **gonadotropină corionică** umană (HCGb).

- *Sindromul de secreție ectopică de ACTH* determină apariția sindromului Cushing.

- *Sindromul Eaton-Lambert*sau *sindromul pseudomiastenic* se manifestă prin astenie musculară rapidă, predominant la nivelul musculaturii membrelor şi în mai mică măsură la musculatura oculară şi facială.

- *Alte sindroame neurologice:* neuropatii senzoriale subacute, encefalopatii limbice, sindroame paraneoplazice vizuale.

- **Sindroame paraneoplazice asociate NSCLC:**

- *Hipercalcemia nonmetastatică* apare în absența metastazelor osoase şi este determinată de hipersecreția hormonului paratiroid-like.

- *Sindromul nefrotic paraneoplazic* are ca substrat glomerulonefrita paraneoplazică şi semnalează un prognostic rezervat.

- *Hipocratisuml digital* apare frecvent şi in alte afecțiuni pulmonare cronice.

- *Osteoartropatia hipertrofică* se manifestă prin periartrite migratorii la nivelul articulațiilor mari.

- **Sindroame paraneoplazice asociate cu ambele tipuri de carcinoame:**

- *Sindroame paraneoplazice hematologice* (trombocitoze, hiperfibrinogenemii care induc hipercoagulabilitate şi generează tromboze sistemice).
- *Sindroame paraneoplazice dermatologice* (acantosis nigricans, eritemul necrozant migrator, sclerodermia paraneoplazică).
- *Sindroame neurologice* (degererenescența cerebelară subacută, care se manifestă prin ataxie, dizartrie şi hipotonie; neuropatiile periferice paraneoplazice pot să apară frecvent).

b. Explorări paraclinice

Diagnosticul paraclinic în cancerul bronhopulmonar (CBP) are următoarele obiective:

- confirmarea diagnosticului;
- stabilirea tipului histologic;
- realizarea unui bilanț de extensie.

Trei metode de diagnostic furnizează informații maxime în evaluarea CBP: examenul radiologic, tomografia computerizată (CT), bronhoscopia şi citologia sputei. Celelalte metode sunt indicate ținând seama de datele clinice şi de cele ale explorărilor necesare stadializării CBP şi a stabilirii indicației chirurgicale.

Radiografia toracică. Reprezintă investigația inițială, care va orienta algoritmul diagnostic ulterior. Poate pune în evidență modificări bine definite, cum este o masă solitară sau multifocală, un nodul pulmonar solitar sau modificări mai discrete, cum sunt mărirea de volum a hilului, lărgirea mediastinului, îngustarea traheei şi bronhiilor, atelectazie, un infiltrat parenchimatos care nu se remite, o leziune cavitară, o pleură îngroşată sau o colecție pleurală inexplicabilă. Aceste elemente sunt sugestive dar nu pun diagnosticul de cancer pulmonar, dovedindu-se necesară examinarea CT cu rezoluție înaltă şi confirmarea histopatologică.

Computertomografia (CT). Permite atât aprecierea extensiei tumorale, cât şi detecția adenopatiilor mediastinale. Examinarea CT cu secțiuni subțiri, de la nivelul gâtului până în abdomen (cu scopul de a detecta metastazele cervicale, supraclaviculare, hepatice şi suprarenaliene) este prima metodă utilizată în stadializarea atât a carcinomului SCLC cât şi a NSCLC. CT cerebral trebuie efectuat dacă există cefalee sau alte simptome sau semne neurologice inexpli-

cabile. Computertomografia permite chirurgului să aprecieze preoperator amploarea rezecției sau locul optim de prelevare a biopsiilor.

Rezonanță magnetică nucleară (RMN). Prezintă avantaje superioare CT pentru investigarea tumorii Pancoast, a invaziei diafragmului sau a venei cave superioare. Este investigația de elecție la pacienții care au contraindicație pentru utilizarea substanței de contrast. RMN este contraindicată la purtătorii de pace-maker. Prin comparație cu CT, RMN are ca avantaje lipsa iradierii şi neutilizarea contrastului iodat.

RMN are ca indicație situațiile în care CT nu furnizează suficiente elemente şi anume:diferențierea între tumoră şi atelectazia de însoțire, invazia cardiacă, parietală şi mediastinală, evaluarea invaziei ganglionare. RMN-ul cerebral este mai sensibil decât CT pentru detectarea metastazelor cerebrale precoce şi ar trebui efectuat când CT cerebral este negativ, dar simptomele/ semnele sugerează posibil metastaze cerebrale. RMN abdominal este superior CT in diferențierea metastazelor mici suprarenaliene de adenoamele benigne.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Metodă diagnostică cu acuratețe înaltă, noninvazivă, folosită la identificarea adenopatiilor mediastinale maligne sau a altor metastaze la distanță (stadializare metabolică). Pentru aceasta, se utilizează un radiotrasor care conține fluor şi deoxiglucoză (FI8, FDG).

Indicațiile clinice curente pentru FDG-PET în imagistica neoplasmelor pulmonare sunt:
- diferențierea anomaliilor focale pulmonare (nodulii pulmonari solitari, masele pulmonare şi opacitățile slab conturate) benigne de cele maligne;
- stadializare, în special în CBP fără celule mici (NSCLC): diagnosticul adenopatiilor mediastinale, al metastazelor extratoracice;
- monitorizarea posterapeutică a pacienților cu CBP.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie este utilizată ca investigație preoperatorie a pacienților cu indicație de tratament chirurgical pentru evaluarea funcției respiratorii postoperator.

Bronhoscopia constă în vizualizarea directă a arborelui traheobronşic cu ajutorul bronhoscopului rigid sau flexibil. Fibrobronhoscopia constituie cea mai utilă investigație diagnostică la cazurile cu suspiciune de cancer bronhopulmonar deoarece permite:

1. detectarea leziunilor preneoplazice (displazia), neoplazice precoce (carcinom in situ şi carcinom microinvaziv);

2. stabilirea tipului histopatologic;
3. stadializarea TNM;
4. evaluarea extensiei şi operabilității cazului.

Există o serie de repere, ample în diversitate, legate de aspectele endoscopice ale neoplasmului bronhopulmonar.

Modificările endobronşice ale neoplasmului bronhopulmonar pot fi clasificate în semne directe şi indirecte determinate de tumoră sau adenopatii şi semne de însoțire a procesului tumoral, modificări asociate cel mai frecvent.

Modificările endobronşice ale cancerului bronhopulmonar:

1. *semne directe* (ale procesului tumoral propriu-zis):
   - vegetațiile endoluminale;
   - stenoza endobronşică dată de infiltrația neoplazică;
2. *semne indirecte* ale neoplasmului bronhopulmonar:
   - compresiunea extrinsecă;
   - rigiditatea bronşică (în cursul ciclului inspir/expir);
   - ± alterări de statică (în atelectazii instalate lent);
3. *semnele indirecte ale invaziei ganglionilor limfatici;*
4. *semne de însoțire* ale bronhiilor şi țesutului pulmonar juxtatumoral:
   - inflamație/hipersecreție;
   - țesut de granulație în caz de afecțiuni concomitente sau anterioare neoplasmului.

Bronhoscopia este procedura cel mai frecvent folosită în diagnosticul cancerului pulmonar. Teoretic, metoda de elecție pentru obținerea fragmentelor de țesut ar trebui sa fie metoda cel mai puțin invazivă. În practică, bronhoscopia se aplică adesea pe lângă sau în locul altor procedee mai puțin invazive, deoarece probabilitatea diagnostică este mai mare şi pentru că bronhoscopia se utilizează de asemenea în stadializare. Combinația dintre lavajul bronhoalveolar, brosajul (periajul) endobronsic, aspirația cu ac fin şi vizualizarea directă a leziunilor endobronşice şi a ganglionilor limfatici paratraheali, subcarinali, mediastinali şi hilari va pune diagnosticul în 90-100% din cazuri.

Ca metode bronhoscopice moderne de detectare a CBP amintim:

1. *Laser-fluorescența*: constă în iluminarea țesuturilor bronhopulmonare cu lumină laser după administrarea unei substanțe (derivat de hematoporfirină – PHOFIN 2-3 mg/kgc) care se fixează pe celula tumorală;

2. *Auto-fluorescența (LIFE)*: utilizează proprietatea pe care o au țesuturile de a emite radiații fluorescente când sunt supuse la diverse tipuri de lumină (violetă sau albastră). Țesutul displazic are un nivel de fluorescență mult redus, făcând astfel uşoară detectarea lui.

3. *Ecobronhoscopia* apreciază extinderea intraluminală şi intramurală a tumorii, permițând analiza tumorilor foarte mici, de câțiva mm.

4. *Bronhoscopia virtuală (VB)* permite obținerea de imagini tridimensionale cu vizualizarea distribuției şi localizării tumorii în arborele traheo-bronşic şi a raporturilor cu structurile mediastinale.

Examenul de spută. *Examenul citologic al sputei* poate fi efectuat atât pentru *depistarea celulelor tumorale* cât şi pentru *identificarea markerilor tumorali.*Această metodă se bazează pe capacitatea de exfoliere celulară de la nivelul tumorii bronşice şi pe identificarea celulelor maligne în spută sau lichidul de spălătură bronşică, după fixarea şi colorarea preparatului. Această metodă are specificitate redusă şi din această cauză nu este indicată ca metodă investigațională. Mai mult, **studiile** recente **arată că şi valoarea de test screening**este modestă, aceasta descurajând utilizarea ei în acest scop.

Tabelul I. Stadializarea (clasificarea TNM) a NSCLC, SCLC şi carcinoidului pulmonar

Stadializarea (clasificarea TNM) a NSCLC, SCLC şi carcinoidului pulmonar (EDIȚIA a 7-a)
T tumoră primară Tx tumoră primară nu poate fi evaluată sau tumora este diagnosticată prin prezența celulor maligne în spută sau aspirat bronşic, dar nu se vizualizează imagistic sau bronhoscopic T0 fără evidența tumorii primare Tis carcinom *in situ* T1 tumoră de dimensiuni ≤3 cm, înconjurată de plămân sau pleură viscerală, fără invazie tumorală extinsă dincolo de bronhia lobară la bronhoscopie (proximal) T1a tumoră cu diametru ≤2 cm T1b tumoră cu diametru >2 cm, dar ≤3cm T2 tumoră cu diametru >3 cm, dar <7 cm sau tumoră cu oricare din următoarele caracteristici: • invadează bronhia principală, dar ≥2 cm distal de carină; • invadează pleura viscerală; • asociază atelectazie sau pneumonită obstructivă ce se extinde la hilul pulmonar, dar care nu cuprinde întregul plămân.

T2a tumoră cu diametru >3cm, dar ≤5 cm
T2b tumoră cu diametru >5cm, dar ≤7 cm
T3 tumoră cu diametru >7 cm sau tumoră care invadează direct oricare din următoarele (inclusiv tumorile superioare „sulcus”): diafragmul, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal sau tumoră care invadează bronhia principală la <2 cm distal de carină, dar fără a invada carina sau asociază atelectazie sau pneumonita obstructivă a întregului plămân sau noduli tumorali separate în acelaşi lob

T4 tumoră de orice dimensiune care invadează oricare din următoarele: mediastin, cord, vase mari, trahee, nerv larigeu recurent, esofag, corp vertebral, carină sau noduli tumorali separați în lobi ipsilaterali diferiți
N ganglioni limfatici regionali
Nx ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0 fără mestastaze ganglionare limfatice
N1 metastaze în ganglionii limfatici peribronşici şi/sau hilari ipsilaterali şi intrapulmonari, incluzând implicarea prin extensie direct
N2 metastaze în ganglionii mediastinali şi/sau subcarinali ipsilaterali
N3 metastaze în grupele ganglionare mediastinale, hilare controlaterale, scalenice ipsilateral sau controlateral, supraclaviculare
M metastaze la distanță
M0 fără metastaze la distanță
M1 prezența metastazelor la distanță
M1a noduli tumorali separați în lob controlateral, tumoră cu noduli pleurali sau revărsat pleural/pericardic malign
M1b metastaze la distanță

Biopsia pleurală. În cazul în care lichidul pleural este prezent, puncția aspirativă şi biopsia pleurală sunt esențiale în diferențierea pleureziei maligne de cea benignă reactivă.

Dacă pleurezia este clinic manifestă, puncția pleurală cu sau fără biopsiere (ori de câte ori este posibil trebuie efectuată biopsie pleurală) poate fi realizată în cursul aceleiaşi internări/evaluări în care se efectuează şi bronhoscopia diagnostică.

Diagnosticul diferențial între carcinomul cu celulă mică şi cel cu celulă mare prin citologie este acceptabil.

Trebuie excluse şi alte potențiale etiologii ale pleureziei (pneumonie, embolie, hipoproteinemie, obstrucție limfatică).
Revărsatul pleural mic poate fi puncționat când are mai mult de un centimetru grosime (cca 200 ml), sub ghidaj ecografic sau CT.

Citologia ca metodă diagnostică a etiologiei maligne a unui revărsat pleural are o sensibilitate de cca 62%.

În cazul revărsatelor pleurale cantitativ foarte mici, pentru creşterea sensibilității diagnostice se recomandă:

• ghidare în funcție de caracteristici ecografice sau CT (nodularități şi îngroşări pleurale);

• toracoscopia/pleuroscopia video-asistată, toracotomia (cu asumarea riscurilor unei intervenții chirurgicale, dar cu o sensibilitate mult mai mare - 90%);

• PET-CT-ul (sensibilitate de cca 97%).

Teste imunohistochimice se recomandă imunohistochimice pentru:

• diagnosticul diferențial între adenocarcinoame şi mezotelioame pleurale;

• imposibilitatea diferențierii între tumorile cu celulă mică şi mare;

• diferențiere între adenocarcinomul cu componentă de carcinom bronşiolo-alveolar şi carcinomul bronşiolo-alveolar pur;

• diagnosticul diferențial între tumora primară şi metastază.

Explorările funcționale pulmonare au ca scop *evaluarea funcțională preoperatorie* la pacienții cu cancer pulmonar. Astfel, se apreciază, dacă pacientul va tolera postoperator rezecția pulmonară, mai ales dacă este asociat BPOC.

Dintre parametrii spirometrici, cel mai utilizatat este*VEMS*, care măsoară în mod indirect rezerva pulmonară şi reprezintă un predictor puternic al complicațiilor postoperatorii.

Capacitatea de difuziune (DLCO) completează explorările funcționale pulmonare cu informațiile privind posibila aderare a schimbărilor de gaze.

Testele cardiopulmonare de efort sunt importante, de asemenea, pentru aprecierea, evoluției, postoperatorii. Dintre acestea, *consumul de oxigen* (Vo2max), evaluând practic nivelul maxim de efort atins, reprezintă parametrul a cărui valoare se corelează cel mai bine cu **riscul**complicațiilor postoperatorii.

Se calculează VEMS predictiv postoperator, prin aprecierea contribuției funcționale a teritoriului pulmonar care urmează a fi rezecat. Acesta poate fi estimată prin scintigrafia de perfuzie cantitativă. Dacă VEMS predictiv postoperator este cel puțin 40% din valoarea teoretică (800 ml) se poate practica rezecția pulmonară.

La pacienții cu VEMS predictiv postoperator de aproximativ 40% (800 ml), ("valori de graniță"), se măsoară DLCO şi se evaluează DLCO postoperator. Dacă DLCO predictiv postoperator este sub 40% din valoarea normală, aceşti pacienți au risc postoperator major. Dacă rezultatele DLCO sunt ambigue sau nu se poate efectua acest test, se evaluează VO2max, valori de peste 15 ml/kg/min asociindu-se cu un risc acceptabil al complicațiilor postoperatorii.

Alte metode de investigare sunt: *toracoscopia*ce poate poate permite *biopsia excizională, mediastinoscopia*, *videotoracoscopia*, *toracotomia exploratorie*.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

Tratamentul CBP, în special al histotipului fără celule mici (NSCLC), a înregistrat progrese importante în ultimii ani, ca urmare a rezultatelor cercetării fundamentale, rezultate reflectate în predicția răspunsului la tratament şi în dezvoltarea terapiilor țintite. Tratamentul se face în funcție de tipul histologic, stadiul bolii, afecțiunile asociate şi prognostic. Tratamentul CBP include intervenție chirurgicală, radioterapie, chimioterapia, efectuate în scop curativ sau paleativ.

Rezerva cardiopulmonară scăzută, malnutriția, uzura organismului sau performanțele fizice scăzute, comorbidități, inclusiv citopenie, boli psihice sau neurocognitive, toți aceşti factori pot direcționa decizia în sensul unui tratament paliativ în locul tratamentului cu intenție de radicalitate sau chiar spre abținerea de la tratamentul chirurgical, cu toate că vindecarea ar fi posibilă din punct de vedere tehnic.

Cura chirurgicală se efectuează numai la pacienții care vor ramâne cu suficientă rezervă respiratorie după rezecția unui lob sau a întregului plămân. Pacienții cu VEMS preoperator > 2 L tolerează în general pneumectomia. La pacienții cu VEMS < 2 L trebuie efectuată mai întâi o scintigrafie de perfuzie cantitativă cu radionuclizi, pentru a determina proporția funcției pulmonare pe care o va pierde pacientul în urma rezecției.

Există numeroase regimuri de chimioterapice pentru cancerul pulmonar; niciunul nu şi-a dovedit superioritatea. De aceea, alegerea regimului depinde adesea de practica locală, contraindicații şi toxicitate.

Radioterapia are riscul producerii pneumonitei radice când zone pulmonare mari sunt expuse întimp unor doze mari de radiații. Pneumonita radică poate apărea la 3 luni după tratament. Aceasta poate fi semnalată de tuse, dispnee, subfebrilitate, durere toracică pleuritică sau frecătură pleurală. Se tratează cu 60 mg de prednisone timp de 2-4 săptămâni, urmată de scăderea dozei până la oprire.

Terapia genică

În ultimii ani s-au adăugat noi terapii moleculare în tratamentul NSCLC - inhibitorii receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR), agenți care au ca țintă celulele vasculare endoteliale, inhibitori ai metaloproteinazelor matricei, inhibitorii farnesil-transferazei, retinoizi, inhibitorii proteosomilor şi inhibitorii kinazei *raf*/MAP (protein-kinaze activate mitotic) - precum şi tratamentul endoscopic paleativ. Aceste progrese notabile în diagnosticul pozitiv şi tratamentul neoplasmului bronhopulmonar vor atrage cu siguranță o îmbunătățire a supraviețuirii pentru pacienți în următorii ani.

Pentru stadiile III neoperabile (stadiile III A non rezecabile sau stadiile III B sau pacienți care refuză sau când există contraindicații pentru chirurgie), tratamentul de referință se bazează pe o chimioterapie concomitentă pe bază de săruri de platină.

Pentru stadiile IV, se disting tumori cu sau fără mutație activatoare a genei EGFR. Într-adevăr, strategia terapeutică este de acum orientată pe prezența sau nu a unei mutații a acestei gene. Procentajul pacienților care prezintă o mutație a acestei gene se estimează la aproximativ 15% în Europa.

În absența mutației genei EGFR: tratamentul are la bază o biterapie care asociază cisplatina şi o moleculă de a treia generație de tip gemcitabină, taxan (docetaxel şi paclitaxel), vinorelbina sau pemetrexed. Duarata optimă a tratamentului se situează între 4 şi 6 cicluri de chimioterapie.

În prezența unei mutații a genei EGFR: tratamentul de primă linie are la bază un inhibitor al tirozin-kinazei (gefitinib) în monoterapiesau o biterapie ce asociază o chimioterapie de a treia generație şi cisplatină.

Tabelul II. Tratamentul CBP în funcție de stadiu

Tratamentul CBP în funcție de stadiu			
	Definirea stadiului	**Tratament**	**Opțiuni**
Stadiul 0	**Tis + N0 + M0**	Chirurgie	Terapie endoscopică
Stadiul I	**T1, T2, + N0 + M0**	1. Chirurgie 2. Chimioterapie postoperator	Inoperabil (medical): Chimioterapie
Stadiul II	**T1, T2 + N1 + M0** **T3 + N0 + M0**	1. Chirurgie 2. Chimioterapie postoperator 3. Radioterapie (+/-)	Inoperabil (medical): Chimioterapie/Radioterapie Tratament paliativ
Stadiul III	**IIIA:** **T1, T2 + N2 + M0** **T3 + N1, N2 + M0**	1. Chirurgie +/- Chimioterapie neoadjuvantă 2. Chimioterapie/ Radioterapie postoperator	Sdr. Pancoast: 1. RT preoperator 2. Chirurgie +/- RT, CHT postoperator Tratament paliativ
	IIIB: **Orice T + N3 + M0** **T4 + Orice N + M0**		Brahiterapie, laserterapie pentru leziuni obstructive Tratament paliativ
		1. Chimioterapie 2. Radioterapie	
Stadiul IV	**Orice T + Orice N + M1**	1. Chimioterapie 2. Radioterapie	Chirurgie în caz de metastază unică Tratament paliativ

PROGNOSTIC

Importanța prognostică a tipului histologic şi a extinderii anatomice a bolii este unanim acceptată.

Statusul de performanță şi severitatea simptomelor au importanță prognostică în cancerul pulmonar. Aceşti factori depind de extensia bolii sau de afecțiunile asociate care limitează tratamentul; de exemplu, complicațiile cardiace şi pulmonare asociate cu vârsta înaintată şi cu fumatul. Statusul de performanță este definit cu ajutorul scalei ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sau Karnofsky.

Tabelul III. Scala ECOG de evaluare a statusului de performanță

GRAD	ECOG
0	Complet activ, capabil de performanțele anterioare, fără restricții
1	Restricții în activitatea fizică intensă, dar ambulator, capabil de activități fizice uşoare (activități casnice, muncă de birou)
2	Ambulator, capabil să se îngrijească, dar incapabil de activități fizice; stă < 50% din timp în pat
3	Capacitate limitată de autoîngrijire; stă > 50% din timp în pat
4	Incapabil de autoîngrijire; stă 100% din timp în pat
5	Decedat

Fiecare din componentele stadializării TNM şi anume tumora primară, ganglionii limfatici regionali şi prezența metastazelor au un efect profund asupra prognosticului. Prezența metastazelor, mai ales a sediilor multiple de metastazare, se asociază cu un prognostic nefavorabil.

Aprecierea prognosticului carcinomului pulmonary este, de asemenea diferențiată pentru tipurile NSCLC şi SCLC.

Pentru tipul NSCLC, prognosticul este dependent de:
- stadiul TNM în momentul diagnosticului;
- rezecabilitatea;
- parametrii clinici;
- parametrii histopatologici, inclusiv markerii moleculari genetici.

Prognosticul în SCLC este dependent de mai mulți factori:
- indexul Karnofsky;
- scăderea ponderală;
- stadiul bolii;
- metastaze detectabile la nivel hepatic, cerebral şi medular;
- prezența sindroamelor paraneoplazice;

- tipul histologic (tipul mixt asociat cu prognostic nefavorabil);
- sexul feminin are prognostic favorabil.

Diagnosticul precoce al CBP semnifică diagnosticarea acestuia în stadiile 0, I şi II. Ideală ar fi diagnosticarea leziunilor preneoplazice şi a carcinomului in situ pentru toate tipurile histologice.

Utilitatea unui test de screening este evaluată din următoarele puncte de vedere:

- să aducă beneficii indivizilor care au boala, în mod concret prin creşterea speranței de viață şi a calității vieții;
- să nu prezinte riscuri;
- să nu fi e costisitor;
- să fi e uşor de efectuat;
- să nu prezinte un număr mare de rezultate fals-pozitive care cauzează anxietate sau necesită testeulterioare invazive.

Screening-ul cancerului pulmonar este recomandat pacienților care îndeplinesc criteriile NLST (*National Lung Screening Trial*): fumători/foşti fumători (vârstă 55-74 ani, istoric de fumat de 30PA), expunere la radon, expunere profesională (siliciu, cadmiu, azbest, beriliu, crom, nichel, etc.), istoric personal pozitiv de cancer (cancer pulmonar, limfoame, cancer de cap şi gât, cancere asociate fumatului), istoric familial de cancer pulmonar, istoric de BPOC sau fi broză pulmonară, fumat pasiv.

Rezultatele trialurilor sugerează că atât radiografia toracică, cât şi examenul de spută nu în deplinesc primul criteriu necesar unui test de screening pentru a fi eficient, şi anume, nici una dintre metode nucreşte speranța de viață a pacienților diagnosticați cu CBP.

MESAJE FINALE

• Cancerul bronhopulmonar (CBP) ocupă primul loc între decesele cauzate de toate tipurile de neoplazii.

• Fumatul ramâne principalul factor de risc pentru toate tipurile histologice de CBP.

• Renunțarea la fumat reduce semnificativ riscul de CBP (întrerupere de minim 5 ani).

• Datorită prognosticului, evoluției şi tratamentului diferite, CBP se clasifică în două grupe majore, cu importanță clinică practică.

• Manifestările clinice ale cancerului bronhopulmonar sunt de o mare diversitate în raport cu forma anatomo-clinică, tipul histologic şi stadiul bolii.

• Trei metode de diagnostic furnizează informații maxime în evaluarea CBP: examenul radiologic, tomografia computerizată (CT), bronhoscopia şi citologia sputei.

• Tratamentul se face în funcție de tipul histologic, stadiul bolii, afecțiunile asociate şi prognostic.

• Tratamentul CBP include intervenție chirurgicală, radioterapie, chimioterapia, efectuate în scop curativ sau paleativ.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BOOK DES ECN - Redactor Laurent Karila, Editia în limba română, redactor Elena Adriana Rosu, Editura Medicală Universitară"Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca, 2011; p 197-202, p 1426-1428.

2. Ghid pentru managementul cancerului pulmonar, partea I - diagnostic şi stadializare. *Societatea română de pneumologie, Societatea română de chirurgie toracică, Societatea română de radioterapie si oncologie medicală 2012*, http://www.srp.ro

3. Non-small cell lung cancer. NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2013*. http://www.nccn.org

4. Small cell lung cancer. NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2013*. http://www.nccn.org

5. Tumorile pulmonare. Manualul Merck,Editura ALL,2006, ediția a XVIII-a, p 503-511

6. Minna JD: Neoplasms of the lung. În: Harrison's principles of internal medicine, *McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008, 17th edition, Chapter 85*

7. Cancerul pulmonar. Pneumologie, Editura Universitară "Carol Davila" Bucureşti, 2008 sub red. Miron Alexandru Bogdan; p 205-217

CORDUL PULMONAR CRONIC

CONSIDERAȚII GENERALE

Cordul pulmonar cronic (CPC) este o condiție progresivă care se asociază cu o mortalitate crescută în bolile pulmonare cronice. Hipertensiunea pulmonară (HTP) este elementul patogenic care leagă afectarea pulmonară (ce are consecințe asupra structurii şi/sau funcției pulmonului) de cea cardiacă (modificarea structurală şi/sau funcțională a ventriculului drept - VD). Aşadar afectarea primară a cordului stâng sau bolile cardiace congenitale nu intră sub „cupola" CPC.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Cordul pulmonar cronic reprezintă apariția remodelării ventriculului drept (VD) asociată cu HTP şi ulterior cu/fără disfuncție de VD (care nu este deci obligatorie) datorată afectării primare a sistemului respirator. Hipertensiunea pulmonară este definită drept creşterea presiunii arteriale medii (PAPm≥25 mm Hg). Este o complicație comună în bolile cronice de plămân. Hipertensiunea pulmonară din bolile cronice de plămân şi/sau hipoxie constituie grupa 3 a clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (5th WSPH Nice 2013). Această clasificare se bazează pe caracteristicile patologice şi hemodinamice; grupa 3 cuprinde pe lângă boala pulmonară obstructivă cronică sau BPOC, bolile pulmonare interstițiale, alte boli pulmonare cu disfuncție ventilatorie mixtă (restrictivă şi obstructivă), tulburări de respirație asociate somnului sau apneea obstructivă de somn, tulburări de hipoventilație alveolară asociată obezității, expunerea cronică la altitudine mare şi boli pulmonare secundare poluării din țările dezvoltate.

Cordul pulmonar poate fi acut (dilatarea acută a VD, cel mai frecvent secundară tromboembolismului pulmonar masiv şi mai rar în sindromul de detresă respiratorie acută) sau cronic (hipertrofie VD ± dilatațieVD ± disfuncție de VD). Boli pulmonare cronice care se asociază cu HTP (cu excepția HTP primitive, boala tromboembolică pulmonară şi bolile patului vascular pulmonar) sunt:

• **Boli pulmonare obstructive**

- BPOC* (bronşită cronică obstructivă, emfizem pulmonar şi asocierea lor)
- Astm (cu obstrucție ireversibilă)
- Fibroză chistică **
- Bronşiectazii
- Bronşiolită obliterantă

• **Boli pulmonare restrictive**

- Boli neuromusculare: scleroză laterală amiotrofică, miopatie, paralizie diafragmatică bilaterală, etc
- Cifoscolioză**
- Toracoplastie
- Sechele de tuberculoză pulmonară
- Sarcoidoză
- Pneumoconioză**
- Boli pulmonare drog-induse
- Alveolita alergică extrinsecă
- Boli de țesut conjunctiv
- Fibroză pulmonară interstițială idiopatică **
- Fibroză pulmonară interstițială de origine cunoscută

• **Insuficiență respiratorie de cauză "centrală"**

- Hipoventilație alveolară centrală
- Sindrom de obezitate-hipoventilație (anterior "sindromul Pickwick")
- Sindrom de apnee de somn**

*Cauze foarte frecvente de HTP
** Cauze frecvente de HTP

Prevalența. Cordul pulmonar cronic este prezent la necropsie la aproximativ 40% dintre pacienții cu boli cronice pulmonare. Hipertrofia de VD este observată postmortem la 2/3 din pacienții cu bronşită cronică şi 1/3 dintre cei cu emfizem. Până la 90% dintre pacienții cu BPOC GOLD IV au PAPm peste 20 mm Hg.

PATOGENIE

Efectul bolilor cronice asupra funcției cardiace. Hiperinflația pulmonară din BPOC afectează hemodinamica pulmonară şi ulterior mărimea şi funcția cordului. Hiperinflația poate reduce volumul intratoracic şi presiunile de umplere ale cordului determinând compresia mecanică a ventriculilor. Scăderea

volumului expirator în BPOC determină reducerea fluxului în circulația pulmonară şi apoi a debitului bătaie la efort şi ulterior în repaus. Pacienții cu BPOC au venele pulmonare de dimensiuni mai mici şi presiuni de umplere a ventriculului stâng mai reduse (comparativ cu persoanele normale). Când HTP este severă septul interventricular are o mişcare paradoxală (în diastolă este plat sau se apropie de ventriculul stâng) determinând astfel scăderea debitului bătaie şi a debitului cardiac. Acest fapt induce ischemie la nivelul miocardului VD agravând disfuncția de VD.

La pacienții cu boli cronice pulmonare o valoare a PAPm de 20 mmHg este considerată limita superioară a normalului. O valoare a PAPm> indică faptul că aproximativ 50% din patul vascular pulmonar este afectat. O creştere uşoară a PAPm în repaus se asociază cu hipertrofia şi dilatarea VD. Hipertrofia de VD se asociază cu funcție sistolică conservată la pacienții cu BPOC. Exacerbările şi progresia BPOC duc la dilatarea şi disfuncția de VD.

Fiziopatologia hipertensiunii pulmonare în bolile cronice pulmonare. Creşterea tonusului arteriolelor pulmonare este consecința vasoconstricției induse de hipoxie, proliferării celulelor netede şi a endoteliului capilarelor şi „muscularizarea" arterelor fără fibre musculare. Situsul de acțiune al mecanismelor patogenice implicate în HTP sunt reprezentate în figura 1. Hipoxia şi inflamația cronică sunt factorii esențiali ce duc la vasoconstricție, remodelare vasculară şi HTP.

Hipoxia alveolară acută induce vasoconstricție pentru a redistribui sângele neoxigenat spre regiuni pulmonare mai bine ventilate (deci oxigenate) menținând astfel raportul ventilație/perfuzie şi saturația în oxigen a sângelui.

Hipoxia alveolară cronică duce la remodelare vasculară şi creşterea rezistenței vasculare pulmonare. Se pare că hipoxia cronică este cauza disfuncției endoteliale şi a remodelării vasculare (prin inhibiția efectelor vasodilatatorii ale prostaciclinelor şi oxidului nitric). Mitocondria din celulele musculare netede este sensorul hipoxiei şi inițiatorul procesului de disfuncție endotelială. La nivelul acesteia radicalii de oxigen liber duc la creşterea calciului din celulele musculare ale arteriolelor şi implicit la vasoconstricție. Hipoxia cronică determină şi un răspuns inflamator sistemic (generator de angiogeneză şi remodelare vasculară).

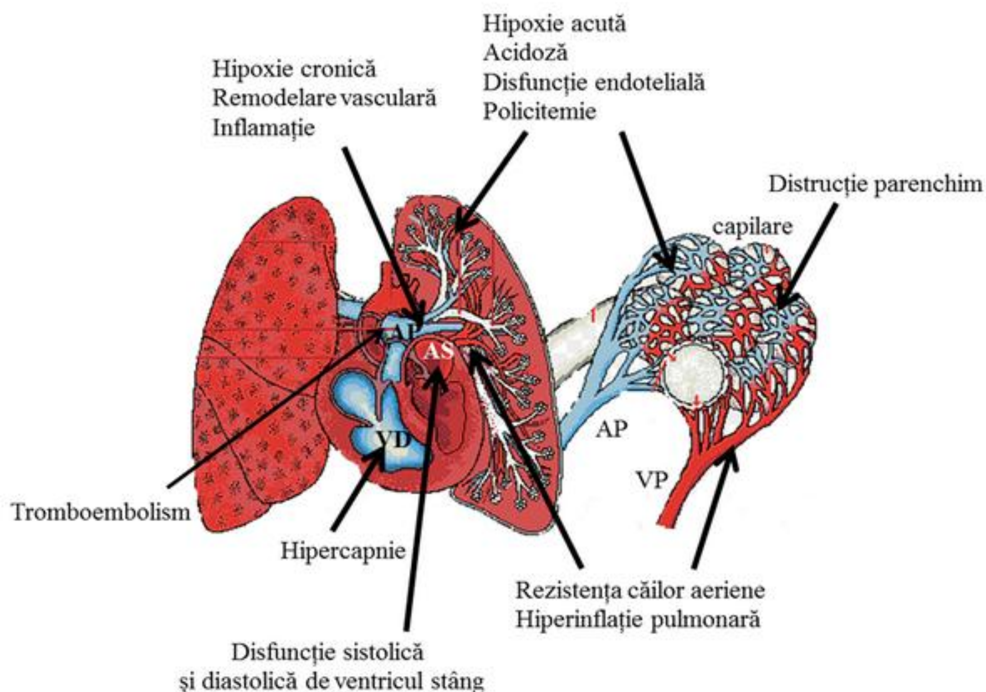


Fig. 1. Situsul de acțiune a mecanismelor patogenice din hipertensiunea pulmonară.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Semnele şi simptomele din CPC se pot datora bolii pulmonare cronice, sindromului de HTP şi afectării cordului drept.

Simptomele din HTP şi insuficiența cardiacă dreaptă sunt nespecifice. Inițial pacienții sunt majoritatea asimptomatici, simptomele cele mai frecvente fiind dispneea şi fatigabilitatea; mai rar apar tuse, angina de efort, sincope, hemoptizii sau tulburări neurologice. Dispneea de efort (secundară HTP sau insuficienței cardiace drepte) este dificil de diferențiat de cea din bolile cronice pulmonare. Pacienții cu BPOC obezi şi care sforăie au, în general, PAPm mare.

Semnele clinice de HTP sunt: mărirea ariei cardiace spre dreapta, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, zgomot 2 întărit la pulmonară, suflu diastolic de regurgitare pulmonară. În prezența şi a insuficienței cardiace dreaptă apar: pulsația sistolică a VD (semn Harzer), ritmul de galop ventricular drept (zgomot 3 sau 4), jugulare turgide (Fig. 2), pulsatile, hepatomegalie şi edeme periferice (nespecifice, putând să fie prezente şi în bolile cronice pulmonare fără HTP).

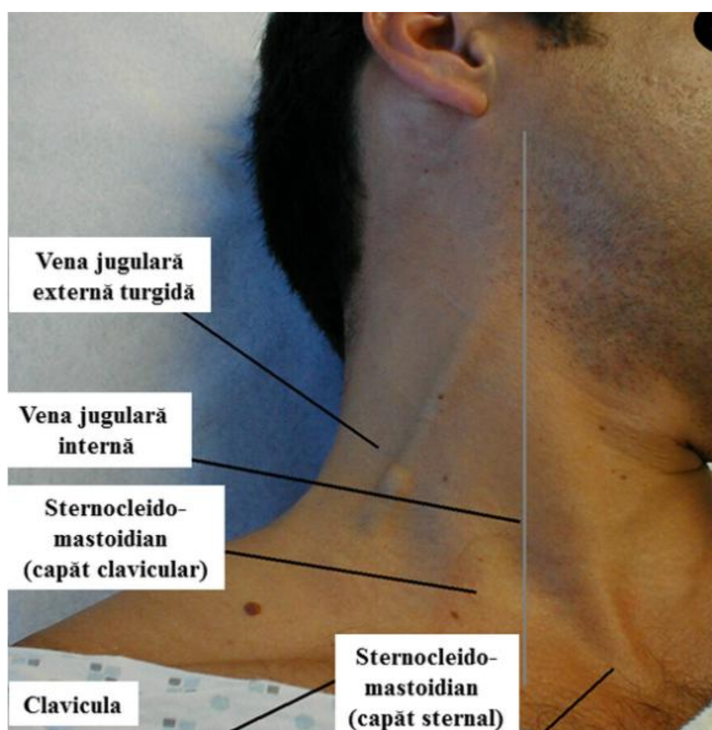


Fig. 2. Aspectul de vene jugulare turgide

b. Explorări paraclinice

Testele de laborator utile sunt hemoleucograma, peptidele natriuretice, factorii de trombofilie (proteina C, S, antitrombina III, factorul V Leiden, anticorpi anticardiolipină, homocisteina) pentru identificarea unui status procoagulant, markerul tumoral CA125, alfa-1 antitripsina, anticorpi antinucleari.

Peptidul natriuretic de tip B (BNP) şi NT-proBNP reprezintă peptide secretate prin întinderea miocardului la presiuni crescute („wall stres"), valorile normale fiind de 0,5-30 pg/ml (BNP) şi de 64-112 pg/ml (NT-proBNP). Valorile normale ale acestora exclud HTP cu o sensibilitate de 85% şi specificitate de 88%. Sunt crescute la pacienții cu boli pulmonare cronice asociate cu insuficiență cardiacă dreaptă. Valorile acestora sunt mari la pacienții cu BPOC GOLD III şi IV şi în prezența HTP, chiar în absența simptomelor.

Markerul tumoral CA 125 poate fi de ajutor în identificarea disfuncției de VD la pacienții cu BPOC. Valorile acestuia cresc în insuficiența dreaptă

(prin congestia mezoteliului splahnic) şi se corelează cu markerii ecocardiografici de disfuncție ventriculară dreaptă.

Spirometria apreciază tipul şi gradul disfuncției ventilatorii şi a insuficienței respiratorii. Hipoxemia (determinată prin gazometrie) se asociază cu agravarea disfuncției ventilatorii (corelată cu gradul HTP). La pacienții cu BPOC creşterea PAPm se asociază cu scăderea FEV1 („forced expiratory volume in the first second” sau volum expirator forțat în prima secundă sau VEMS) şi a DLCO% („diffusing capacity of the lung for carbon monoxide” sau capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon). La pacienții cu emfizem difuz şi HTP severă, spirometria nu se corelează cu severitatea acesteia. La aceşti pacienți spirometria şi volumele pulmonare sunt normale dar prezintă hipoxemie şi DLCO% este sever redus.

Testul de mers 6 minute. Prezența HP scade capacitatea de efort şi determină scăderea distanței la testul de mers 6 minute (6MWT – „6 minutes walking test”). O valoare sub 400 m este un predictor independent pentru deces şi deteriorare clinică la pacienții cu HTP non-clasă 1.

Electrocardiograma. Pe electrocardiograma de suprafață se pot identifica semne de hipertrofie VD (hiperdeviere axială dreaptă, unde QR în V1 sau unde R ample în V1-V2) sau dilatare atrială dreaptă care se corelează bine cu HTP (Fig. 3).

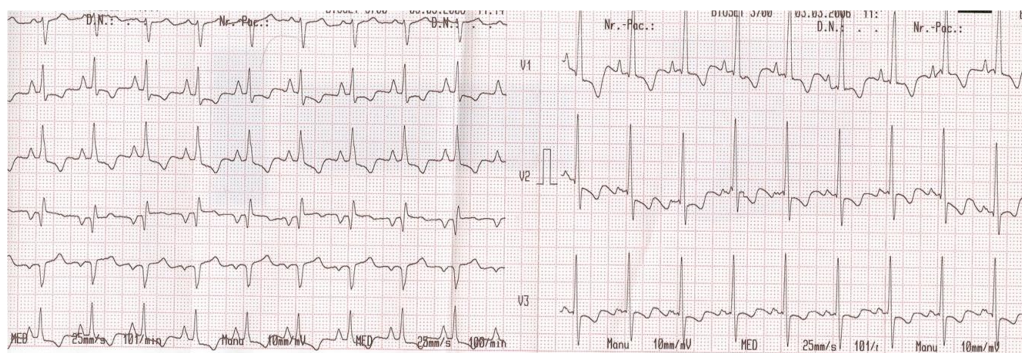


Fig. 3. Electrocardiograma de suprafață la un pacient cu hipertensiune pulmonară severă (hiperdeviere axială dreaptă, hipertrofie de ventricul drept, dilatare atrială dreaptă)

Testele de stres cardiopulmonar oferă o evaluare integrativă a răspunsului la efort din punct de vedere pulmonar, cardiovascular, hematopoietic, neuropsihic şi musculo-scheletal. Măsoară volumul maxim de oxigen consumat (VO2 max, peak VO2) şi volumul de bioxid de carbon eliberat (VCO2). Valoarea

normală pentru PVO2 este peste 84% din valoarea prezisă pentru persoana respectivă. VO2 poate creşte la efort de la valoarea de repaus de 3,5 ml/kg/min la 30–50 ml/kg/min. Sunt utile la pacienții pre-transplant pulmonar.

c. Metode imagistice

Explorările imagistice **de primă intenție** sunt radiografia de torace şi ecocardiografia.

Radiografia de torace. Atunci când se suspicionează prezența HP la un pacient cu boală cronică pulmonară se începe cu o radiografie de torace. Pot fi puse în evidență următoarele elemente pe radiografia de torace (Fig. 4):

- Dilatarea izolată a cavităților drepte
- Ramul drept al arterei pulmonare cu un diametru de peste 16 mm
- Arcul stâng al cordului rectiliniu sau convex
- Amputarea vaselor pulmonare

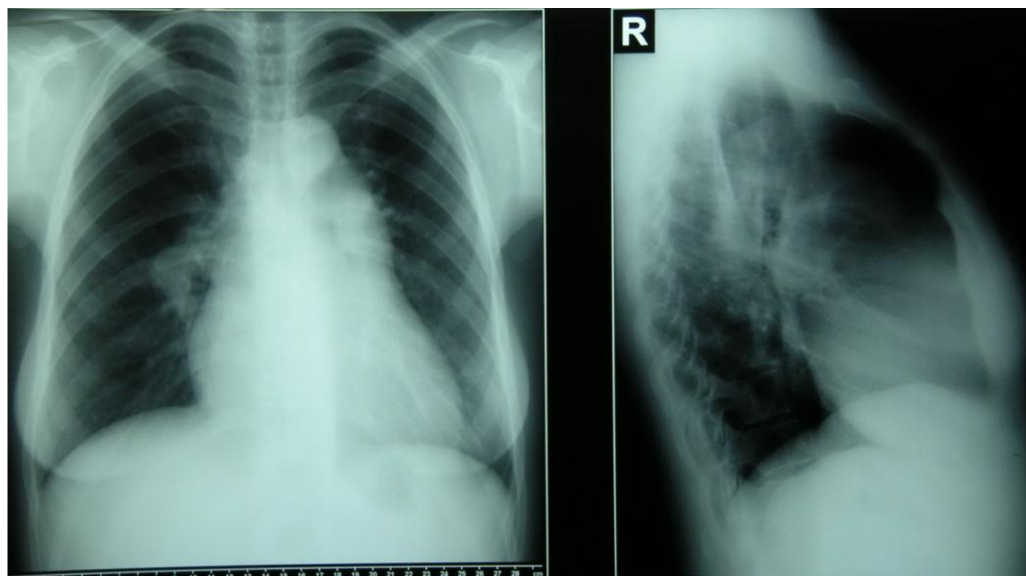


Fig. 4. Radiografie de torace la un pacient cu cord pulmonar cronic. Se observă semne de hipertensiune pulmonară precum cavități drepte dilatate, arc mijlociu convex

Ecocardiografia este o metodă non-invazivă de diagnostic al HTP (presiunea arterială pulmonară sistolică sau PAPm şi PAP diastolică) şi a răsunetului acesteia asupra cavităților drepte (dilatarea atriului şi VD – Fig 5, disfuncție sistolică şi diastolică de VD). Poate fi uneori dificil de identificat datorită ferestrei acustice slabe (hiperinflație, obezitate).

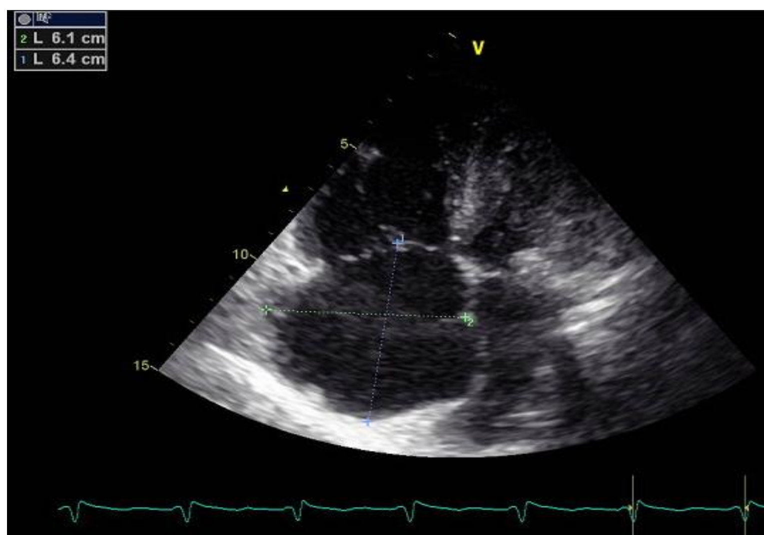


Fig. 5. Aspectul ecocardiografic transtoracic al cavităților drepte în cordul pulmonar cronic.

Parametrul cel mai frecvent utilizat este presiunea arterială pulmonară sistolică apreciată prin gradientul VD-atriu drept evaluat pe seama regurgitării tricuspidiene. În prezența regurgitării pulmonare se poate evalua atât presiunea pulmonară sistolică cât şi cea diastolică şi medie (PAPm), ultima fiind parametrul standard de apreciere a prezenței şi severității HTP. Un semn ecocardiografic indirect de HTP este septul interventricular paradoxal (Fig. 6).

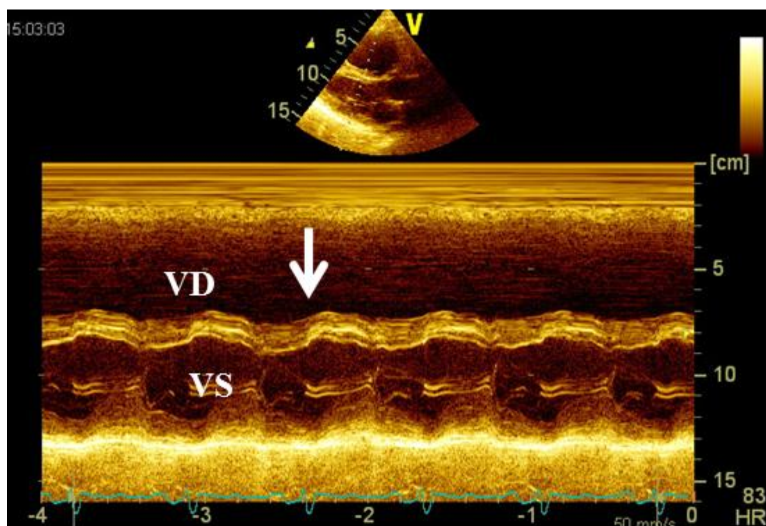


Fig. 6. Sept interventricular paradoxal la un pacient cu HTAP *(VD=ventricul drept, VS=ventricul stâng).*

Un parametru simplu de evaluat este excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE – „tricuspid annular plane systolic excursion”), care identifică disfuncția sistolică longitudinală de VD (la valori sub 16 mm). Fracția de ejecție (FE) sau fracția de modificare a ariei (FA) VD, împreună cu TAPSE, velocitatea sistolică maximă a inelului tricuspidian în Doppler tisular (Sm anular), indicele de performanță miocardică (TEI) a VD pun în evidență disfuncția sistolică de VD, care se pare că este comună la pacienții cu BPOC (nu doar cu HTP). Dilatarea VD şi HTP se găseşte la 30% şi respectiv 19% dintre pacienții cu BPOC. In formele severe de BPOC aceasta din urmă se găseşte la aproximativ 33%. Disfuncția diastolică de VD este prezentă la 90% din cazurile cu forme severe stabile şi contribuie la apariția HTP. Metode ecocardiografice noi precum ecocardiografia tridimensională, Doppler tisular sau strain pot identifica mai precoce disfuncția de VD.

Valori ale presiunii pulmonare sistolice peste 35 mm Hg identifică o *posibilă* HTP iar peste 55 mm Hg diagnosticul devine *probabil* (deoarece metoda gold standard de diagnostic este cateterismul cardiac drept). Prezența lichidului pericardic şi dilatarea atriului drept sunt predictori de mortalitate în CPC.

Extinderea bilanțului de HTP poate include şi alte metode imagistice.

Computer-tomografia (CT) pulmonară este utilă la analiza substratului pe care apare HTP. Un raport arteră pulmonară/aortă ≥1 se asociază cu exacerbări severe ale BPOC. Acest raport se corelează cu PAPm dar nu şi cu presiunea arterială pulmonară sistolică.

Cateterismul cardiac drept reprezintă metoda gold standard prin care se pune diagnosticul de HTP. Conform recomandărilor actuale (Cologne Consensus Conference 2011) sunt necesare cel puțin 2 dintre criteriile următoare:

- PAPm>35 mm Hg
- PAPm≥25 mm Hg cu debit cardiac scăzut (index cardiac<2l/min/m²)
- Rezistența vasculară pulmonară >480 dyn.s.cm

Cateterismul cardiac este o metodă invazivă, costisitoare şi iradiantă. Deoarece incidența HTP în bolile cronice de plămân este modestă şi opțiunile terapeutice curente din HTP idiopatică nu se aplică şi în CPC, cateterismul cardiac drept nu se recomandă de rutină. Are indicație doar la pacienții în pretransplant pulmonar şi la cei cu insuficiență cardiacă dreaptă discordantă cu boala pulmonară cronică subiacentă.

Rezonanța magnetică nucleară oferă detalii anatomice şi funcționale; *ventriculografia radionuclidică* pot fi folosită la evaluarea funcției VD neinvaziv.

d. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul de HTP se bazează în practica medicală pe suspiciunea clinică şi pe determinarea ecocardiografică a presiunii arteriale pulmonare şi mai rar prin cateterism cardiac drept a PAPm. Pe baza testelor funcționale pulmonare, a testelor de stres cardiopulmonar, a evidențelor clinice şi CT de afectare cronică pulmonară (a căilor respiratorii sau parenchim) şi a severității HTP se disting mai multe grupe de pacienți:

- Pacienți cu afectare pulmonară obstructivă sau restrictivă uşoară, disfuncție ventilatorie minoră la testele funcționale pulmonare, la care examenul CT arată absența anomaliilor de căi respiratorii sau de parenchim şi care se prezintă cu HTP relevată clinic. Aceşti pacienți pot avea HTP *concomitentă* cu boala cronică de plămân (grup 1 cu HTP sau hipertensiune *asociată* bolilor pulmonare cronice) sau secundară bolii de plămân (grup 3 cu HTP *secundară* bolilor pulmonare cronice). Pacienții din acest grup vor fi dirijați către un centru cu experți în diagnosticul corect, bazat pe hemodinamica pulmonară, teste funcționale pulmonare, teste de stres cardiopulmonar, CT de înaltă rezoluție. Diagnosticul diferențial între aceste 2 categorii de pacienți este prezentat în tabelul I.
- Pacienți cu boală pulmonară obstructivă sau restrictivă mai severă (fibroză pulmonară interstițială (FPI) cu FVC < 70% din cel prezis; BPOC cu FEV1 < 60% din cel prezis) şi HTP mai puțin severă (PAPm ≥ 25 mm Hg şi < 35 mm Hg) şi pacienți cu fibroză pulmonară şi emfizem pulmonar asociate (FP-E) cu HTP (mPAP ≥25 mm Hg şi < 35 mm Hg). Aici sunt incluşi majoritatea pacienților cu boli pulmonare cronice şi HTP.
- Pacienți cu boală pulmonară obstructivă sau restrictivă mai severă sau o combinație a tipurilor de mai sus (HTP-BPOC, HTP-FPI, HTP-FP-E) cu HTP severă (PAPm ≥35 mm Hg). Aceşti pacienți vor fi dirijați către un centru cu experți în HTP dar şi în boli pulmonare cronice, pentru o terapie individualizată.

Tabelul I. Diagnosticul diferențial între grupa 1 şi 3 de hipertensiune pulmonară

Criterii în favoarea grupului 1	Parametru	Criterii în favoarea grupului 3
Normală sau scădere uşoară FEV1>60% prezis FVC>70% prezis	**Funcție ventilatorie**	Scădere moderată sau severă FEV1<60% prezis FVC<70% prezis
Anomalii absente sau uşoare ale căilor aeriene sau parenchim	**CT de înaltă rezoluție**	Anomalii caracteristice ale căilor aeriene şi/sau parenchim
Caracteristici de rezervă circulatorie exhaustivă Rezervă respiratorie conservată Puls redus de oxigen Pantă redusă DC/VO2 Saturația oxigen venos mixtă la limita inferioară Nemodificarea sau scăderea PaCO2 la efort		**Caracteristici de rezervă circulatorie exhaustivă** Rezervă respiratorie redusă Puls normal de oxigen Pantă normală DC/VO2 Saturația oxigen venos mixtă peste limita inferioară Creşterea PaCO2 la efort

DC=debit cardiac, CT=computertomografie, FEV1=volum expirator forțat la 2 sec, FVC=capacitate vitală forțată, PaCO2=presiunea parțială arterială a CO2, VO2=volum maxim de oxigen.

- Pacienți cu boală pulmonară obstructivă sau restrictivă în stadiul final sau o combinație a tipurilor de mai sus (HTP-BPOC, HTP-FPI, HTP-FP-E). La aceşti pacienți este descurajată terapia pentru HTP, fiind necesară pregătirea pretransplant pulmonar. Pot beneficia de membrană de oxigenare extracorporeală şi ventilație mecanică nocturnă non-invazivă.

Aşadar atunci când se vorbeşte de HTP din bolile pulmonare cronice este recomandabil să se utilizeze în clasificarea pacienților, 3 categorii de afecțiuni cronice pulmonare: BPOC, FPI şi FP-E, astfel:

- BPOC/FPI/FP-E fără HTP (PAPm <25 mm Hg);
- BPOC/FPI/FP-E cu HTP (PAPm ≥25 mm Hg);

- BPOC/FPI/FP-E cu HTP severă (PAPm ≥35 mmHg sau PAPm ≥25 mm Hg cu index cardiac scăzut <2.0l/min/m2) adică HTP severă-BPOC, HTP severă-FPI şi HTP severă-FP-E.

Managementul HTP din bolile cronice de plămân va fi specific fiecărei grupe de pacienți.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Nu există o terapie specifică pentru HTP şi disfuncția de VD din bolile pulmonare cronice. Tratamentul afecțiunii subiacentă este elementul central în prevenirea şi terapia CPC. Renunțarea la fumat, terapia cu oxigen de lungă durată, bronhodilatatoarele, steroizii inhalatori şi reabilitarea pulmonară constituie baza terapiei în BPOC (a se vedea capitolul BPOC). Uneori este necesară diagnosticarea şi tratarea corectă a altor comorbidități, ca disfuncția de ventricul stâng sau tromboembolismul pulmonar, care pot agrava evoluția insuficienței cardiace dreaptă. Terapia insuficienței cardiace dreaptă comparativ cu cea stângă este extrem de „săracă”.

a. Nonfarmacologică

Regimul alimentar hiposodat şi restricția hidrică sunt recomandările din orice formă de insuficiență cardiacă. Evitarea exacerbărilor infecțioase prin expunerea la frig şi umezeală este esențială.

Ventilația continuă cu presiune pozitivă (CPAP – „Continuous Positive Airway Pressure”) se recomandă în apneea obstructivă de somn şi sindromul de hipoventilație asociat obezității. Oxigenoterapia de tip CPAP determină reducerea HTP prin îmbunătățirea disfuncției endoteliale secundare ameliorării hipoxiei.

Oxigenoterapia de lungă durată este singura terapie care s-a dovedit a avea efecte bune pe supraviețuire la pacienții cu BPOC (cu PaO_2<55 mm Hg sau SaO_2<88%) şi CPC (cu PaO_2<59 mm Hg sau SaO_2<89%). Oxigenoterapia timp de 15 ore/zi (umidificat, pe canulă nazală, cu maxim 6l/min) la pacienții cu BPOC cu o presiune arterială a oxigenului <55 mmHg sau < 59 mmHg sau semne de disfuncție ventriculară dreaptă sau policitemie scade mortalitatea la 5 ani de la 67% la 45%. Ameliorează simptomele şi statusul funcțional al pacienților cu CPC însă aderența la acest tip de terapie este redusă, variind între 45% şi 70%.

Inhalarea de oxid nitric (NO), în regim pulsat sau mixat cu oxigen, îmbunătățeşte PAPm şi rezistența vasculară pulmonară la pacienții cu BPOC stabil

mai bine decât oxigenoterapia de lungă durată. Aceasta este însă scumpă, dificilă din punct de vedere logistic şi se asociază cu methemoglobinemie.

Flebotomia este un act adjuvant la pacienții cu CPC şi policitemie severă (hematocrit peste 55% sau după unii peste 65%).

b. Farmacologică

Deşi insuficiența cardiacă dreaptă are aceleaşi mecanisme patogenice (teoria neuro-hormonală cu activare simpatică şi a sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi remodelare cardiacă maladaptativă) medicația activă în insuficiența cardiacă stângă nu are aceleaşi efecte în cea dreaptă.

Diureticele de tip Furosemid (diuretic de ansă) şi Spironolactonă (diuretic antialdosteronic) sunt recomandate în caz de apariție a congestiei în insuficiența cardiacă dreaptă. Necesită monitorizarea atentă a funcției renale şi a electroliților.

Digoxinul este util doar la pacienții care asociază şi disfuncție de ventricul stâng, fiind necesară o monitorizare atentă deoarece pacienții cu BPOC sunt mai sensibili la efectele digitalei.

Anticoagulantele se indică în CPC asociat cu fibrilație atrială sau dilatare severă de VD; CPC secundar tromboembolismului pulmonar cronic sau HTP idiopatică are indicație fermă de anticoagulare cronică. Se va administra oral acenocumarol pentru un INR optim=2-3 prin ajustarea dozelor periodic. Noile anticoagulante orale de tip Dabigatran, Apixaban sau Rivaroxaban câştigă tot mai mult teren.

Teofilina are efect de bronhodilatare dar şi inotrop pozitiv şi de reducere a rezistenței vasculare pulmonare, fiind o terapie care poate fi asociată pacienților cu CPC secundar BPOC.

Terapia vasodilalatoare utilă în HTP idiopatică de tip inhibitori de fosfodiesterază 5 (Sildenafil) sau antagonişti de receptori de endotelină (Bosentan) şi prostanoizi (Iloprost) are dovezi extrem de reduse că ar avea un rol la pacienții cu boli pulmonare cronice şi HTP. Din contra, se pare că pot dilata vasele din zonele hipoventilate agravând astfel hipoxemia. Blocanții calcici de tip felodipină sau amlodipină pot îmbunătăți hemodinamica pulmonară la pacienții cu BPOC.

Statinele nu au adus rezultate convingătoare astfel încât să se impună în practica clinică.

Riociguat este un stimulator de guanilat ciclază îmbunătățeşte debitul cardiac şi rezistența vasculară pulmonară dar nu şi PAPm.

c. Chirurgicală

Pentru majoritatea bolilor pulmonare cronice care duc la CPC nu există terapie chirurgicală specifică (precum trombendartetectomia sau corecția anomaliilor de cutie toracică sau palato-faringiene). Transplantul pulmonar la pacienții eligibili pentru această procedură este o metodă curativă cu rezultate bune. Transplantul combinat cord-pulmon se indică dacă VD este sever afectat (ireversibil). Chirurgia de reducere a volumului pulmonar nu a confirmat efectele benefice inițiale de reducere a volumului telediastolic al ventriculului stâng şi a presiunilor de umplere.

Managementul pacienților cu boli pulmonare cronice şi HTP se recomandă a se realiza funcție de parametrii din tabelul II.

Tabelul II. Managementul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu boli pulmonare cronice

Afecțiunea pulmonară subiacentă	PAPm <25 mm Hg în repaus	PAPm ≥25 şi <35 mm Hg în repaus	PAPm ≥35 mm Hg în repaus
BPOC cu FEV1 ≥60% prezis Fibroză pulmonară idiopatică cu FVC ≥70% prezis CT: absența sau doar anomalii foarte modeste parenchimale sau de căi aeriene	Fără HTP Nu se recomandă terapia HTP	Incertă clasificarea HTP Nu sunt date de suport cu terapia actuală a HTP	Clasificarea HTP incertă; discrimarea între grupul 1 (HTP asociată bolilor cronice de plămân) şi grupul 3 (HTP secundară bolilor cronice de plâmîn) Dirijarea pacienților în centre cu experți în HTP şi boli cronice pulmonare
BPOC cu FEV1 <60% prezis FPI cu FVC <70% prezis CT: asocierea FP-E	Fără HP Nu se recomandă terapia HP	HTP-BPOC, HTP-FPI, HTP-FP-E Nu sunt date de suport cu terapia actuală a HTP	HTP severă - BPOC, HTP severă - FPI, HTP severă-FTP-E Dirijarea pacienților în centre cu experți în HTP şi boli pulmonare cronice pentru terapie individualizată

BPOC=bronhopneumopatie obstructivă cronică, CT=computertomografie, FEV1= volum expirator forțat la 1 sec, FPI= fibroză pulmonară idiopatică, FP-E= asocierea fibrozei pulmonare cu emfizemul, FVC=capacitatea vitală forțată, HTP=hipertensiune pulmonară.

PROGNOSTIC

Depinde de boala pulmonară de bază şi de severitatea afectării VD, cauzele de deces fiind pulmonare sau cardiace. Apariția insuficienței ventriculară dreaptă determină o morbiditate şi mortalitate crescută. Funcția VD la efort determinată prin angiografie radionuclidică este un predictor mai puternic al rezultatelor la candidații pentru transplant pulmonar, față de funcția VD la repaus. Lipsa creşterii fracției de ejecție a VD la efort semnifică rezervă contractilă inadecvată a acestuia. Asocierea HTP cu disfuncția de VD la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată acută este un factor de prognostic sever, rata de deces fiind de 2,4 ori mai mare decât la pacienții fără HTP şi disfuncție de VD. Indiferent de boala pulmonară cronică subiacentă prognosticul în CPC este marcat de exacerbări repetate cu decompensare cardiacă dreaptă.

MESAJE FINALE

• Cordul pulmonar cronic este definit ca hipertensiunea pulmonară asociată sau secundară bolilor care afectează structura şi/sau funcția plămânilor. Hipertensiunea pulmonară determină în timp dilatarea ventriculului drept şi/sau insuficiența cardiacă dreaptă.

• Bronhopneumopatia obstructivă cronică (alături de fibroza pulmonară idiopatică şi fibroza pulmonară asociată cu emfizem) este cea mai frecventă cauză de insuficiență respiratorie cronică şi cord pulmonar cronic.

• În bronhopneumopatia obstructivă cronică hipoxia alveolară este cauza principală de hipertensiune pulmonară. Hipoxia acută determină vasoconstricție pulmonară iar cea cronică de lungă durată remodelare vasculară pulmonară.

• În bolile pulmonare cronice hipertensiunea pulmonară este uşoară sau moderată dar se agravează la efort, somn sau exacerbări acute ale afecțiunii respective.

• Majoritatea pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică nu vor avea niciodată insuficiență cardiacă dreaptă însă unii prezintă episoade repetate de insuficiență cardiacă dreaptă în timpul exacerbărilor bolii pulmonare subiacentă asociată cu agravarea hipertensiunii pulmonare.

• Cordul pulmonar cronic este frecvent asimptomatic; din punct de vedere clinic putem avea semne şi simptome datorate bolii pulmonare cronice şi/sau răsunetului hipertensiunii pulmonare asupra cordului drept.

• Diagnosticul pozitiv se bazează frecvent pe ecocardiografie şi mai rar pe cateterismul cardiac drept. Pacienții vor fi încadrați în una din cele 4 clase funcție de prezența şi severitatea hipertensiunii pulmonare, pentru a putea fi dirijați corect în vederea terapiei specifice.

• Diagnosticul precoce şi terapia bolii pulmonare subiacentă este esențială să se efectueze înainte ca modificările structurale cardiace să devină ireversibile.

• Oxigenoterapia de lungă durată este terapia de primă intenție în hipertensiunea pulmonară. Inhalarea de oxid nitric are rezultate mai bune decât oxigenoterapia de lungă durată la pacienții cu BPOC stabil. Apariția insuficienței cardiace dreaptă (compendată sau nu) impune terapia specifică unei insuficiențe cardiace în general.

• Transplantul pulmonar uni sau bilateral (şi mai rar transplantul cord-pulmon) este o soluție curativă cu rezultate bune la pacienții eligibili.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62 (25) supplement D34–D41.

2. Zangiabadi A, De Pasquale CG, SajkovD. Pulmonary Hypertension and Right Heart Dysfunction in Chronic Lung Disease. BioMed Research International 2014. http://dx.doi.org/10.1155/2014/739674.

3. Sims MW, Margolis D J, Localio AR, et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. Chest 2009; 136(2):412–419.

4. Golpe R, Castro-Anon O, Perez-de-Llano LA, et al. Prognostic significance of six-minute walk test in non-group 1 pulmonary hypertension. Heart & Lung 2014; 43(1): 72–76.

5. Solidoro P, Boffini M, Lacedonia D, et al. Pulmonary hypertension in COPD and lung
transplantation: timing and procedures. Minerva Medica 2014;105 (Suppl 1):1–7.

6. Held M, Jany BH. Pulmonary hypertension in COPD. Respiratory Care 2013; 58(8): e86–e91.
7. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, et al. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. Chest 2014;145(4):824–832.
8. Seeger W, Adir Y, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D109-16.
9. Carmen Ginghină. Mic tratat de cardiologie. Editura Academiei Române Bucureşti 2010.
10. Laurent Karila. Book des ECN. Editura University Press, 2013.

CAPITOLUL II

APARATUL CARDIOVASCULAR

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

CONSIDERAȚII GENERALE

Reumatismul articular acut (RAA) se întâlneşte cu precădere în țările slab dezvoltate şi în cele aflate în curs de dezvoltare, unde condițiile socio-economice precare favorizează transmiterea streptococilor grup A. Incidența acestei patologii a scăzut începând cu a doua parte a secolului al XX -lea, în special ca urmare a folosirii antibioticelor şi a îmbunătățirii condițiilor din sistemul medical. La nivel mondial se înregistrează între 15 şi 19 milioane de pacienți cu patologie valvulară cardiacă subsecventă reumatismului articular acut, declarându-se aproximativ 250.000 de decese anual.

Primul episod de RAA se întâlneşte în special la copiii cu vârste cuprinse între 5 şi 14 ani. Recurența RAA apare la adolescenți şi la adulții tineri. Prevalența maximă a patologiei valvulare cardiace reumatismale se situează între 25 şi 40 ani, interesând preponderent femeile.

DEFINIȚIE

RAA este o afecțiune multisistemică rezultată în urma unei reacții autoimune declanşate de o infecție cu streptococ β hemolitic grup A localizată la nivelul căilor aeriene superioare.

PATOGENIE

1. Agentul etiologic. Orice streptococ grup A poate cauza RAA, în special în zonele cu incidență crescută a acestei patologii. Streptococii grup A, serotipul M (tipurile 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 şi 29) seasociază, clasic, cu RAA. Se discută etiologia RAA ca urmare a unei infecții cutanate cu streptococ grup A. De asemenea se cercetează şi rolul etiologic potențial al streptococilor grup C şi G.

2. Gazda. În populația generală,susceptibilitatea de a dezvolta RAA este de 3-6%. Sunt definiți factori ereditari (gemeni monozigoți, niveluri crescuteale antigenelor celulelor B) şi factori genetici (prezența alelelor HLA II, niveluri

crescute ale lectinei circulante, polimorfismul genelor imunoglobulinelor şi al genei factorului de creştere β_1) asociați cu creşterea susceptibilității dezvoltării RAA.

3. Răspunsul imun. Contactul dintre streptococul grup A şi organismul susceptibil dezvoltă un răspuns autoimun. Acesta se bazează pe o reacție încrucişată între epitopii streptococului (proteina M şi N acetil glucozamina antigenului carbohidrat) şi structuri similare ale organismului uman (miozină, tropomiozină, keratină, actină, laminină, vimentină şi Nacetil glucozamină). Anticorpii rezultați în urma răspunsului imun acționează atât asupra streptococului grup A cât şi asupra endoteliului valvular cardiac ducând la distrugerea acestuia din urmă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza criteriilor Jones (descrise în 1944 şi revizuite ulterior în 1992). Este necesară prezența a două criterii majore sau a unui criteriu major şi a două criterii minore, asociată documentării prezenței streptococului grup A (Tabel 1).Criteriile Jones nu susțin întotdeauna diagnosticul pozitiv de RAA şi nu se corelează cu severitatea bolii. Există situații clinice în care pacientul are RAA, însă nu îndeplineşte condițiile de diagnostic prevăzute de criteriile Jones (de exemplu: 1. coreea sau cardita pot fi singurele manifestări ale RAA; 2. coreea sau cardita silențioasă pot apare după câteva luni de la debut; 3. la pacienții cu recidive ale RAA, nu sunt întotdeauna întrunite criteriile Jones). De aceea, pe baza criteriilor Jones, Organizația Mondială a Sănătății a elaborat noi criterii de diagnostic pentru RAA (2002-2003).

Tabelul I. Criterii de diagnostic al reumatismului articular acut (RAA). Frecvența principalelor manifestări*.

Criteriile Jones de diagnostic a RAA*		
Criterii majore	**Criterii minore**	**Documentarea infecției cu Streptococ grup A**
Cardită (50 - 60%)	Febră	Exudat faringian pozitiv
Poliartrită (60 - 75%)	Artralgii	Test rapid pentru antigen streptococic pozitiv
Coree (< 2 - 30%)	Creşterea reactanților de fază acută (CRP, VSH)	Titru crescut de anticorpi antistreptococici în ser
Eritem marginat (< 5%)	Interval PR crescut	
Noduli subcutanați (< 5%)		
	Diagnostic pozitiv	
	2M# + prezența streptococului grup A	
	1M + 2m## + prezența streptococului grup A	

Criteriile OMS de diagnostic a RAA***	
Primul episod al RAA	Aceleaşi ca la criteriile Jones
Recidiva RAA	
La un pacient fără afectare cardiacă reumatismală documentată	Aceleaşi ca la criteriile Jones
La un pacient cu afectare cardiacă reumatismală documentată	2m + prezența streptococului grup A (cele prevăzute de criteriile Jones + scarlatină recentă)
Coree + cardită silențioasă	Nu sunt necesare alte manifestări majore sau documentarea infecției streptococice
Leziuni valvulare cronice reumatismale nou diagnosticate (stenoză mitrală, afectare bivalvulară mitrală şi/sau aortică)	Nu sunt necesare alte criterii de diagnostic

*după (1), **revizuite în 1992, *** 2002-2003, # criterii majore, ## criterii minore

a. Manifestările majore ale RAA

❖ **Cardita** este a doua manifestare ca şi frecvență (50-60% din pacienți), după poliartrită, însă cu cele mai importante sechele post RAA. Manifestările carditei reumatismale pot fi minore sau foarte grave, cu dezvoltarea insuficienței cardiace acute cu potențial letal.

Pot fi afectate endocardul, miocardul şi pericardul. Afectarea tuturor celor trei structuri se numeşte pancardită.

Leziunile valvulare – mitrale (cel mai adesea), mitrale şi aortice saudoar aortice (mai rar) -sunt semnele caracteristice ale carditei reumatismale. Acestea pot consta în regurgitare (după episodul inițial de RAA, la 2-3 săptămâni), îngroşarea valvelor, cicatrici, calcificări care conduc la dezvoltarea stenozelor (după ani de evoluție şi după recidive ale RAA). Afectarea aparatului valvular se traduce clinic prin sufluri caracteristice, nou apărute: suflu sistolic apical (regurgitare mitrală), suflu diastolic bazal (regurgitare aortică), suflu mezodiastolic apical (Carey Coombs, cu tonalitate joasă, ce apare după zgomotul III).

Miocardita se asociază, de obicei, cu afectarea valvulară. Inflamația miocardului se traduce prin alterarea conductibilității, obiectivată prin alungirea intervalului PR. Miocardita reumatismală severă se asociază cu insuficiență cardiacă congestivă, cu regurgitare mitrală şi/sau aortică. Radiologic şi ecocardiografic se evidențiază cardiomegalie, ecocardiografia apreciind, pe lângă dimensiunea cavităților, gradul regurgitărilor valvulare, aspectul acestora şi disfuncția sistolică a ventriculului stâng.

Pericardita (5-10% din cazuri) poate fi seroasă (cu diminuarea ascultației zgomotelor cardiace prin interpoziția lamei de lichid între stetoscop şi cord) sau fibrinoasă (se poate asculta frecătura pericardică). Se pot observa cardiomegalia (clinic, radiologic, ecocardiografic) şi modificări electrocardiografice specifice. Tamponada pericardică reumatică se întâlneşte rareori. Pericardita se poate asocia cu miocardita şi cel mai adesea este însoțită de afectările valvulare reumatismale caracteristice. Miocardita şi/sau pericardita fără afectări reumatismale valvulare asociate au cel mai probabil altă etiologie.

Diagnosticul de cardită reumatismală se pune în urma corelării datelor clinice cu cele obiectivate paraclinic, în special prin ecocardiografie Doppler. În lipsa datelor clinice,modificările ecocardiografice nu susțin diagnosticul de cardită reumatismală.

❖ **Poliartrita** este cea mai frecventă manifestare clinicăa RAA (în 60-75% din cazuri). Sunt afectate mai multe articulații, clinic obiectivându-se semnele inflamației locale (căldură locală, edem, roşeață, durere intensă cu impotență funcțională importantă). Artrita este migratorie, afectează în general articulațiile mari, este aseptică şi asimetrică.

Ca situații particulare se descriu monoartrita aseptică (la pacienții la care s-a administrat precoce tratamentul antiinflamator) şi artrita reactivă poststreptococică. Aceasta din urmă afectează în general articulațiile mici ale mâinii, este simetrică, răspunde mai greu la tratamentul cu salicilați şi se asociază cu un risc mai mic de dezvoltare a carditei reumatismale.

Lipsa de răspuns la 48 ore de la instituirea tratamentului cu salicilați ridică semne de întrebare asupra etiologiei reumatismale a poliartritei.

❖ **Coreea Sydenham** (< 2 - 30%) se manifestă relativ tardiv, prin mişcări coreice ce caracterizează în principal capul şi membrele superioare. Se descriu diferite forme: coreea generalizată şi hemicoreea (ce afectează doar o parte a corpului).

Diferă în intensitate, este mai frecvent întâlnită la femei şi se remite complet în aproximativ 6 săptămâni. Se poate asocia cu labilitate emoțională, ataxie.

❖ **Eritemul marginat** (< 5%) reprezintă o leziune cutanată maculară neindurată, serpiginoasă, eritematoasă, cu margini bine demarcate, decolorată central, localizată la nivelul trunchiului şi al membrelor. Este tranzitor, migrator şi nepruriginos.

❖ **Nodulii subcutanați** (< 5%) sunt mici (0,5-2 cm), nedureroşi, cutegumentul supraiacent mobil. Sunt situați pe planurile osoase, la nivelul mâinilor, picioarelor, coatelor, occipital şi, mai rar, vertebral. Apar relativ tardiv, la aproximativ 2-3 săptămâni de la debutul RAA. Dispar în câteva zile, până la 3 săptămâni. Se descrie asocierea dintre prezența lor şi cardita reumatismală.

b. Manifestările minore ale RAA

❖ **Clinice:**

➢ **Febra -** presupune temperaturi de peste 38°C (măsurată oral sau timpanic), cel mai adesea fiind de peste 39°C. Este rar întâlnită la pacienții cu RAA la care este prezentă doar coreea.

➢ **Artralgia** apare la nivelul articulațiilor mari, are tot caracter migrator şi nu se asociază cu fenomene de artrită.

❖ **Paraclinice:**

➢ **Creşterea reactanților de fază acută (CRP, VSH)**: sunt semnificativ crescuți la pacienții care prezintă artrită şi/sau cardită. Pot fi normali la pacienții care au doar coreea ca manifestare clinică majoră a RAA.

➢ **Interval PR crescut**nu este specific RAA. Poate fi prezent în cardita reumatismală, însă nu pune diagnosticul de cardită reumatismală per se. Nu se corelează cu dezvoltarea patologiei cardiace reumatismale.

c. Documentarea infecției cu Streptococ grup A

Anamneza este utilă în procesul de diagnostic, putând identifica episodul infecțios faringo-amigdalian inițial. În multe cazuri faringita poate fi subclinică. Perioada de latență dintre faringita acută şi apariția semnelor şi simptomelor specifice RAA este în general de 2-3 săptămâni, în unele cazuri de câteva luni (până la 6 luni pentru coree şi cardită silențioasă).

❖ **Exudatul faringian pozitiv** reprezintă investigația standard pentru diagnosticarea infecției streptococice. Aproximativ 25% dintre pacienții cu RAA au exudatul faringian pozitiv (cauze: antibioterapie instituită înainte de recoltare, pacientul se află în perioada de latență). Există şi purtători sănătoşi de streptococ grup A, fără semne de faringo-amigdalită, însă cu exudat faringian pozitiv. Dezavantaj: rezultatul este disponibil la 48 de ore după recoltare.

❖ **Testul rapid pentru antigen streptococic pozitiv**are specificitate şi senzitivitate de până la 95%. Avantaj: obținerea unui rezultat rapid, imediat. Dezavantaj: un rezultat negativ nu exclude prezența streptococului grup A, fiind necesară recoltarea exudatului faringian dacă pacientul prezintă alte manifestări majore sau minore specifice RAA.

❖ **Titrul crescut de anticorpi antistreptococici în ser.** Testele cele mai folosite sunt punerea în evidență a anticorpilor anti streptolizina O (ASLO) şi a anticorpilor anti streptodornaza (anti DNA-aza B).Un rezultat negativ nu exclude RAA dacă există suspiciune ridicată. ASLO este pozitiv la peste 80% dintre pacienții care au prezentat faringita streptococică. Este utilă în special dinamica titrului ASLO.

Diagnosticul diferențial

În cazul în care pacientul prezintă ***poliartrită şi febră,*** se face diagnosticul diferențial cu alte infecții, cu boli ale țesutului conjunctiv, cu alte boli autoimune, cu artropatia reactivă, cu siclemia, endocardită infecțioasă, leucemie sau

limfom, gută, pseudogută, purpura Henoch – Schonlein, cu artrita poststreptococică reactivă, artrita septică,cea virală şiboala Lyme.

Cardita se diferențiază de sufluri fiziologice, prolaps de valvă mitrală, boli cardiace congenitale, endocardită infecțioasă, de cardiomiopatia hipertrofică, miocardita şi pericardita de alte cauze: virală, idiopatică, uremică.

Coreea poate fi prezentă şi în alte patologii ca: lupusul eritematos sistemic,unele intoxicații medicamentoase, afecțiunile tumorale intracraniene, procesele infecțioase ale SNC (encefalita, boala Lyme), unele disfuncții hormonale, boala Wilson, ticuri nervoase, coreea familială (boala Huntington), paralizia cerebrală - forma diskinetică coreoatetozică.

Se impune diagnosticul diferențial şi între faringita cu streptococ grup A şi cea virală.

Tendințe

Se discută în lumea ştiințifică medicală despre posibilitatea folosirii unor potențiali biomarkeri în stabilirea diagnosticului pozitiv al RAA. Aceştia sunt reprezentați de recunoaşterea unor modificări specifice în expresia anumitor gene implicate în patofiziologia RAA, cum ar fi *SpeB* (Streptococcus pyogenes – exotoxina B) sau *sof* (Serum Opacity Factor). Se discută şi despre asocierea dintre cardita reumatică şi moleculele de adeziune (selectina E, VCAM-1, ICAM-1).

PREVENȚIE

PREVENȚIA PRIMORDIALĂ[1]

Are scopul de a reduce factorii de risc din populația generală prin îmbunătățirea statutului social, economic, educațional şi ambiental. Se recomandă îmbunătățirea condițiilor de trai şi evitarea cohabitației numeroase.

PREVENȚIA PRIMARĂ[2] (evitarea primului atac de RAA)

Vizează reducerea numărului de infecții cu streptococ grup A şi a transmiterii acestora, precum şi reducerea numărului de purtători sănătoşi. Se are în vedere tratamentul prompt al infecției pentru a preveni dezvoltarea RAA la persoanele susceptibile. Se recomandă de asemenea controlul eficacității te-

[1]Definită de ghidul australian de prevenț ie, diagnostic ș i management a RAA din 2012
[2]Vezi subcapitolul VI a.

rapiei cu antibiotice. Se au în vedere, în principal, infecțiile de la nivelul tractului respirator superior. Se discută despre aplicarea aceluiaşi plan de prevenție şi pentru infecțiile cutanate cu streptococ grup A (impetigo). Antibioterapia corect instituită în primele 9 zile de la debutul infecției faringiene streptococice previne majoritatea cazurilor de RAA.

Nu există vaccin împotriva streptococului beta hemolitic grup A, deşi multiple cercetări au fost şi sunt întreprinse în acest sens.

PREVENȚIA SECUNDARĂ (profilaxia recurențelor)

Se referă la administrarea profilactică de antibiotice la pacienții care au avut RAA cu scopul de a preveni dezvoltarea patologiei cardiace reumatice. La cei care au deja cardită reumatică se urmăreşte prevenția agravării leziunilor existente.

Se realizează cu benzatin penicilină (penicilina G) administrată intramuscular la fiecare 4 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut, administrarea de benzatin penicilină, se face la 3 sau chiar la 2 săptămâni. Prevenția secundară cu penicilină administrată oral este mai puțin eficientă.

Pentru pacienții care sunt alergici la benzatin penicilină (cazuri rare) se va folosi eritromicina (la adult 250 mg la 12 ore, iar la copii 20 mg/kgc), sulfadiazina (500 mg/zi, o singură administrare, la pacienții ≤ 27 kg şi 1000 mg/zi, o singură administrare la pacienții > 27 kg) sau sulfisoxazol (aceleaşi doze ca la sulfadiazină).

Se recomandă folosirea benzatin penicilinei la pacientele însărcinate, pe toată durata sarcinii. Nu sunt descrise efecte teratogene după administrarea de penicilină G sau eritromicină în sarcină. Se recomandă administrarea de penicilină G şi la pacienții anticoagulați, atât timp cât parametrii coagulării sunt în limite terapeutice şi nu prezintă semne de hemoragie importantă.

Durata profilaxiei este pentru minim 10 ani de la ultimul episod de RAA. Pentru pacienții cu afectare cardiacă post RAA moderată sau severă se recomandă profilaxia pentru 35-40 ani.

American Heart Associstion (AHA) recomandă ca la pacienții fără cardită profilaxia să se facă timp de 5 ani de la ultimul episod de RAA sau până ce pacientul împlineşte vârsta de 21 de ani[3]. La pacienții cu cardită fără leziuni valvulare, durata profilaxiei este de 10 ani de la ultimul atac sau până ce pacien-

[3]Se va alege intervalul de timp mai mare

tul împlineşte vârsta de 21 ani[4]. La pacienții cu leziuni valvulare persistente, manifestate clinic sau evidențiate ecocardiografic, durata profilaxiei este de 10 ani de la ultimul atac sau până ce pacientul împlineşte vârsta de 40 ani[5]. Uneori, în ultimul caz, este necesară profilaxia pe toată durata vieții.

PREVENȚIA TERȚIARĂ

Se referă la intervențiile medicale la pacienții cu boală cardiacă reumatică în scopul de a reduce simptomele şi de a ameliora starea clinică.

MANAGEMENTUL REUMATISMULUI ARTICULAR ACUT

Orice pacient la care există suspiciunea de RAA necesită spitalizare în vederea confirmării diagnosticului, a acordării îngrijirilor medicale corespunzătoare şi a educării cu privire la prevenția recurențelor RAA. Pentru un management cât mai bun al pacientului este necesar ca următorii timpi să fie cât mai mici: timpul scurs de la episodul infecțios până la apariția simptomelor (în general este de 1-5 săptămâni), timpul dintre apariția simptomelor şi adresarea la medic şi timpul dintre vizita medicală şi confirmarea diagnosticului.

d. Tratamentul episodului infecțios acut cu streptococ beta hemolitic grup A de la nivelul căilor aeriene superioare presupune antibioterapie. Antibioticul de elecție este penicilina. Poate fi administrată oral (fenoximetilpenicilina – penicilina V), doza fiind de 500 mg la 12 ore (sau 250 mg la 12 ore, dacă G ≤ 27 kg) timp de 10 zile sau intramuscular (benzatin penicilina – penicilina G): 1.200.000 unități, doză unică (sau 600.000 mg, dacă G ≤ 27 kg). Se poate folosi şi amoxicilina, în doză de 50 mg/kgc, maxim 1g/zi, 10 zile. Unele studii precizează că tratamentul cu penicilină nu influențează apariția carditei reumatice la 1 an de la episodul acut. Pentru pacienții alergici la penicilină se pot folosi cefalosporine cu spectru îngust (cefalexin, cefadroxil – doze variabile, 10 zile), clindamicină (20mg/kgc/zi, la 8 ore, maxim 1,8g/zi, 10 zile), azitromicină (12 mg/kgc/zi, la 12 ore, maxim 500 mg/zi, 5 zile) sau claritromicină (15 mg/kgc/zi, la 12 ore, 10 zile).

e. Tratamentul simptomelor

Pacienții cu ***cardită* / *insuficiență cardiacă*** necesită repaus la pat pentru perioade mari de timp. S-a dovedit că repausul accelerează recuperarea medica-

[4]Se va alege intervalul de timp mai mare
[5]Se va alege intervalul de timp mai mare

lă. Se recomandă începerea mobilizării gradate odată cu remiterea simptomelor. Tratamentul insuficienței cardiace, pe lângă repaus la pat şi administrarea de glucocorticoizi (vezi mai jos), se face prin administrare de beta-blocante, diuretice, IECA, conform indicațiilor liniilor ghid. Tratamentul chirurgical al disfuncțiilor valvulare severe în timpul episodului acut de RAA se asociază cu mortalitatea ridicată. Este indicat în ultimă instanță atunci când insuficiența cardiacă nu răspunde la tratamentul medical.

Unele studii au cercetat efectele administrării intravenoase a imunoglobulinelor la pacienții cu cardită. Aceasta nu este influențată pozitiv după administrarea de imunoglobuline intravenos.

Artrita, ***artralgia*** şi ***febra*** se remit rapid sub tratamentul cu salicilați, care are valoare diagnostică. Dacă durerea nu se ameliorează în 24 ore, se va revizui diagnosticul de RAA. Salicilații nu se folosesc pentru tratamentul carditei sau al coreei. Studiile arată că aceştia nu reduc incidența afectării cardiace reumatice şi nu scurtează durata evoluției atacului reumatic. Dintre salicilați, aspirina este cel mai des folosită. Unele studii descriu folosirea naproxenului (10-20 mg/kgc/zi), însă dovezile nu sunt foarte clare. Doza inițială de aspirină este de 80-100 mg/kgc/zi la copii şi de 4-8 g/zi la adulți, divizată în 4-5 prize şi este recomandată din primele zile (până la 2 săptămâni). Pentru efect antiinflamator optim, nivelul seric al salicilaților trebuie să fie între 15 şi 30 mg/dl. Efectele toxice ale salicilaților se manifestă începând cu doze de peste 35 mg/dl. După remiterea cvasicompletă a simptomelor, doza se reduce la 60-70 mg/kg/zi pentru 2-4 săptămâni. Dacă apar semne ale intoxicației cu salicilați (greață, vărsături, tinitus), se recomandă scăderea dozei de aspirină. Tratamentul cu salicilați urmat discontinuu nu este eficient. Astfel, în primele 3 săptămâni pot reapărea artrita şi febra, fenomenul de rebound. Se recomandă reluarea terapiei cu salicilați sau glucocorticoizi. Recurența RAA se defineşte prin apariția unui nou atac reumatic la peste 5 săptămâni de la întreruperea medicației antiinflamatorii.

Folosirea glucocorticoizilor în tratamentul RAA este controversată. Nu există studii comparative controlate care să arate beneficiul corticosteroizilor față de salicilați în tratamentul carditei, totuşi aceştia sunt utilizați la pacienții cu forme severe de cardită. Corticosteroizii reduc mai rapid răspunsul inflamator, în special febra şi reactanții de fază acută. Se folosesc, pe lângă cardita severă, la pacienții cu răspuns neadecvat la doze mari de acidsalicilic sau la pacienții care nu tolerează salicilații. Beneficiul potențial al glucocorticoizilor este contrabalansat de efectele adverse ale acestora. Dintre corticosteroizi, cel mai

adesea sunt folosiți prednisonul sau prednisolonul (1-2 mg/kgc/zi, maxim 80 mg) pentru perioade de până la 2-3 săptămâni. Ulterior se reduce treptat doza cu 20-25% pe săptămână. În scopul evitării recăderilor, în această perioadă, corticosteroiziise pot asocia cu salicilații.

Coreea în formele minore nu necesită tratament medicamentos. Se asigură un mediu liniştit, relaxant şi se urmăreşte evoluția pacientului. În formele severe se poate administra carbamazepină sau acid valproic. Medicația folosită pentru controlul mişcărilor nu influențează durata manifestării coreei. Rezultatele obținute nu sunt spectaculoase, înregistrându-se, după 1-2 săptămâni de tratament, o reducere a mişcărilor coreice, fără ca acestea să dispară complet. Unele studii susțin efectul benefic al administrării intravenoase a imunoglobulinelor în coreea severă refractară.

f. Managementul RAA neconfirmat

Pacienții la care există o suspiciune înaltă de RAA, dar la care RAA nu este confirmat, vor fi tratați ca şi pacienții cu RAA confirmat.

La pacienții suspectați de RAA care fac parte din grupurile cu risc înalt de a face boala se va face profilaxie secundară timp de 12 luni, după care vor fi reevaluați, inclusiv ecocardiografic.

PROGNOSTIC

Manifestările clinice ale RAA netratat se remit în aproximativ 12 săptămâni. RAA tratat corespunzător se remite în 1-2 săptămâni. Markerii inflamatori se normalizează în 4-6 săptămâni. Se recomandă urmărirea acestora la fiecare 2 săptămâni. În cazurile cu evoluție favorabilăse recomandă efectuarea electrocardiogramei la o lună în vederea evaluării carditei. Cazurile cu cardită severă necesită supraveghere clinică şi ecocardiografică de lungă durată(1).

MESAJE FINALE

• RAA rămâne o provocare pentru medicii din țările aflate în curs de dezvoltare.

• Prevenția primordială şi cea primară joacă un rol important în incidența cazurilor de RAA.

• Tratamentul corect şi responsabil al infecțiilor streptococice faringiene la pacienții cu risc înalt în a dezvolta RAA reduce morbiditatea şi mortalitatea generate de această boală.

• Grupele de risc pentru RAA necesită o atenție sporită din partea personalului medical.

• Sunt necesare implementarea unor măsuri educaționale şi sociale suplimentareîn vederea reducerii grupurilor cu risc, scăzând astfel incidența RAA.

BIBLIOGRAFIE

1. Longo DL,Harrison's Online: Featuring the Complete Contents of Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-hill, 2012, 5441-5451.

2. Burke RJ et Chang C, Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. Autoimmunity Reviews , 2014, 13: 503-507.

3. Georgescu G, Reumatismul articular acut. Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore. Iaşi: Polirom, 2001,25-35.

4. Carapetis JR, McDonald M et Wilson NJ.Acute rheumatic fever . The Lancet 2005; 366:155-168.

5. National Heart Foundation of New Zealand, et al.New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever. National Heart Foundation of New Zealand, 2006.

6. Carapetis J,et al.The Australian Guideline for Prevention, Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. RHD Australia, 2012.

7. Gerber MA, et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Am Heart Assoc, 2009, Circulation, 119: 1541-1551.

8. World Health Organization.Rheumatic fever and rheumatic heart disease report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October - 1 November, 2001.2004.

9. Francqueville T, Lefort C. Le Book des ECN la revue du practicien, ediția în limba română. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațeganu, Cluj-Napoca, 2011, 35-119.

VALVULOPATII MITRALE

I. STENOZA MITRALĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Suprafața normală a orificiului mitral la adult este de 4-6 cm^2. Aparatul valvular mitral este constituit din: inel mitral, cuspe valvulare (anterioară şi posterioară), comisuri, cordaje (primare, secundare, terțiare) şi muşchi papilari (anterolateral şi posteromedial). Stenoza mitrală este o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate, în pofida descreşterii în țările industrializate a reumatismului articular acut, principala sa etiologie.

DEFINIȚIE. CLASIFICARE. ETIOLOGIE.

Stenoza mitrală (SM) este o afecțiune caracterizată printr-o leziune a valvei mitrale ce produce un obstacol la trecerea fluxului sanguin din atriul stâng (AS) în ventriculul stâng (VS), cu dilatarea consecutivă a AS, hipertensiune pulmonară (HTP) şi insuficiență cardiacă dreaptă.

Etiologia cea mai frecventă a SM este reumatismul articular acut, afecțiune care duce la inflamația şi fibroza aparatului valvular cu îngroşarea şi calcificarea valvelor, sudura comisurilor, îngroşarea şi scurtarea cordajelor. Stenoza mitrală reumatismală poate fi izolată sau se poate asocia cu regurgitare mitrală (boală mitrală). În cadrul bolii cardiace reumatismale cea mai frecvent afectată este valva mitrală dar pot fi implicate şi celelalte valve, aortică sau tricuspidă. Calcificarea inelului mitral poate limita mobilitatea valvei şi conduce la SM extrinsecă, în general largă. În cazuri rare SM poate fi congenitală. Asocierea SM (congenitale sau reumatismale) cu defectul septal atrial realizează sindromul Lutembacher. Cauze rare de SM: lupusul eritematos sistemic, sindromul carcinoid, artrita reumatoidă, boala Fabry. Prezența unei formațiuni la nivelul AS (tromb, mixom, mai rar vegetație) poate ocluziona orificiul mitral în diastolă şi conduce la tabloul unei stenoze mitrale.

În funcție de aria valvei mitrale şi gradientul transvalvular, măsurate ecocardiografic stenoza mitrală se clasifică în: *uşoară* (largă), *medie* şi *severă*.

Pe baza anatomiei valvulare, a modificărilor hemodinamice şi a simptomelor American Heart Association în 2014 clasifică valvulopatiile în patru stadii: A – la risc; B – progresiv; C – sever asimptomatic; D – sever simptomatic.

PATOGENIE

În prima parte a diastolei are loc umplerea pasivă a VS iar în telediastolă, prin sistola atrială se produce umplerea activă. Presiunea din AS are aceeaşi valoare cu presiunea din venele pulmonare (nu există valve la confluența acestora cu AS) şi capilarul pulmonar. La pacienții cu SM umplerea VS este dificilă. La valori ale suprafeței orificiului mitral sub 2 cm^2 apare un gradient de presiune, ce poate fi măsurat ecocardiografic, ajutând la aprecierea severității stenozei. Creşterea presiunii în AS se transmite la nivelul circulației pulmonare, având drept consecință creşterea presiunii în venele pulmonare şi capilarul pulmonar cu apariția vasoconstricției arteriolare reactive (modificări reversibile) şi apoi hipertrofia tunicii medii a arteriolelor şi arterelor pulmonare (modificări ireversibile) cu efect final hipertensiunea arterială pulmonară. Hipertensiunea pulmonară conduce în timp la dilatare şi hipertrofie ventriculară dreaptă urmată de insuficiență cardiacă dreaptă cu insuficiență pulmonară şi tricuspidiană secundară.

La pacienții cu SM dimensiunile şi funcția VS sunt în general în limite normale. Funcția diastolică poate fi alterată ca urmare a perturbării umplerii diastolice, în special a celei rapide, cu diminuarea mişcării în afară, de relaxare a pereților ventriculari şi reducerea volumului ventricular. Funcția sistolică poate fi şi ea afectată, probabil prin fixarea peretelui VS şi atrofia musculară, cu tulburări de kinetică segmentară din zonele adiacente aparatului valvular fibros.

În condiții de tahicardie (efort, febră) are loc creşterea fluxului sanguin prin orificiul stenozat, şi în consecință creşterea gradientului transvalvular, precum şi scurtarea diastolei. Adaptarea pacienților cu SM medie la efort se poate face adecvat dar cu prețul creşterii marcate a gradientului transvalvular şi a presiunii în capilarul pulmonar. La pacienții cu SM severă debitul cardiac nu creşte adecvat necesităților metabolice crescute, pacienții prezentând simptome de debit cardiac redus sau simptome date de congestia pulmonară, la efort şi uneori chiar în repaus. Instalarea fibrilației atriale, prin pierderea contracției atriale accentuează modificările hemodinamice produse de stenoză şi reduce debitul cardiac, creşte presiunea în AS şi favorizează evenimentele trombo-embolice.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Pacienții cu stenoză mitrală rămân asimptomatici o perioadă lungă de timp, simptomele instalându-se lent odată cu progresia severității obstacolului valvular. Cele mai importante simptome sunt **dispneea, fatigabilitatea şi toleranța scăzută la efort**. Ele sunt rezultatul hipertensiunii pulmonare, reducerii debitului cardiac şi scăderii complianței pulmonare. În stenozele largi dispneea apare la eforturi fizice mari. În stenozele medii şi severe dispneea apare la eforturi mici, uneori şi în repaus. Edemul pulmonar acut este precipitat de efort sau de alte situații care conduc la creşterea frecvenței cardiace şi a fluxului transvalvular: emoții, febră, infecții respiratorii. Uneori sarcina sau instalarea fibrilației atriale cu alură ventriculară înaltă poate demasca prezența stenozei mitrale. Hemoptiziile împreună cu emboliile arteriale fac parte din tabloul caracteristic al stenozei mitrale. **Hemoptiziile** pot apare prin mai multe mecanisme: ruperea unor vene bronşice dilatate, edem pulmonar acut, infarct pulmonar, asociat dispneei paroxistice nocturne sau complicație a bronşitei cronice de stază. **Emboliile arteriale** sunt frecvente în stenoza mitrală fiind favorizate de dilatarea importantă a AS, vârsta înaintată şi mai ales prezența fibrilației atriale. Au la origine tromboza în atriul stâng, în special urechiuşa stângă şi sediu variat la nivel cerebral, arterele membrelor, arterele mezenterice sau renale şi foarte rar arterele coronare. Premergător formării trombilor se poate observa ecografic în AS contrast spontan asemănător fumului de tigară, dat de staza sanguină şi aglutinarea hematiilor. Asociat stenozei mitrale pacienții pot prezenta **disfonie** (compresia nervului laringeu recurent stâng de către AS dilatat sau artera pulmonară dilatată), **disfagie** (compresia esofagului), **durere interscapulo-vertebrală** (compresiunea nervilor intercostali şi a lanțurilor simpatice paravertebrale), **palpitații** (aritmii supraventriculare ca urmare a modificărilor de structură ale AS) şi **angină pectorală** (asociere cu boala coronariană ischemică sau hipertensiune pulmonară severă).

Clasificarea NYHA a stării funcționale cardiace include 4 grade: gradul I – fără simptome la activități obişnuite; gradul II - limitarea prin simptome a activităților obişnuite; gradul III – simptomele apar la activități fizice uşoare; gradul IV – simptome în repaus.

Examenul fizic: la inspecție la pacienții cu SM strânsă, ca urmare a debitului cardiac scăzut, vasoconstricției periferice şi HTP severe se poate remar-

ca faciesul mitral: aspect vinețiu al pomeților, vârfului nasului şi buzelor. În condițiile instalării insuficienței cardiace drepte se pot observa: jugulare turgescente, pulsațiile epigastrice sau parasternale drepte ale ventriculului drept (semnul Harzer) şi tardiv edemele membrelor inferioare.

Palparea regiunii precordiale arată şoc apexian normal şi prezența freamătului diastolic la apex, cel mai bine apreciat în decubit lateral stâng, expresia palpatorie a uruiturii diastolice. Când există HTP importantă se poate palpa şi întărirea zgomotului 2 în spațiul 2 parasternal stâng (închiderea valvei pulmonare).

La ascultație se aude zgomotul I întărit ca expresie a închiderii valvei mitrale îngroşate. Clacmentul de deschidere a mitralei (CDM) se aude după zgomotul 2 şi reprezintă oprirea bruscă a domului valvular în excursia sa în VS. Timpul de la componenta aortică a zgomotului 2 (A2) la CDM oferă date orientative cu privire la severitatea stenozei, scăderea sa sub 60 ms traducând o SM severă. Clacmentul de deschidere a mitralei poate lipsi dacă valva este calcificată, imobilă. Uruitura diastolică este un suflu descrescendo, cu tonalitate scăzută şi întărire presistolică care se ascultă la apex, cel mai bine cu pacientul în decubit lateral, în expir profund sau după un mic efort. Intensitatea uruiturii diastolice nu se corelează cu severitatea stenozei, doar durata uruiturii putând reprezenta un indiciu. În condițiile HTP, cu dilatarea cavităților drepte se poate asculta în focarul pulmonarei, suflu diastolic de insuficiență pulmonară (suflu Graham Steel) iar la baza apendicelui xifoid, suflu de insuficiență tricuspidiană funcțională. Stenoza mitrală la care la examenul fizic nu sunt prezente clacmentul de deschidere al mitralei şi uruitura diastolică este denumită SM "mută" şi se datorează fie unei leziuni valvulare foarte largi fie dimpotrivă unei SM severe cu valve mult îngroşate, intens calcificate şi cu mobilitate redusă. În condițiile unor valvulopatii asociate (leziune aortică sau tricuspidiană) sunt prezente şi semnele caracteristice acelor leziuni. În SM strânsă consecutiv reducerii fluxului transvalvular examenul fizic subestimează severitatea stenozei sau regurgitării aortice.

b. Explorări paraclinice, metode imagistice

Electrocardiograma. În SM largă electrocardiograma este normală. Odată cu progresia obstrucției valvulare primele modificări care apar sunt semnele de suprasolicitare atrială stângă (creşterea duratei undei P peste 120 ms, cu aspect crestat, în derivațiile standard – Fig. 1 sau cu o componentă negativă

largă, bine evidențiat în V1 – Fig. 2). Adesea se înregistrează tulburări de ritm atriale, în special fibrilație atrială, favorizată de dilatarea AS. Când se instalează HTP severă apare deviația axială dreaptă şi hipertrofia ventriculară dreaptă.

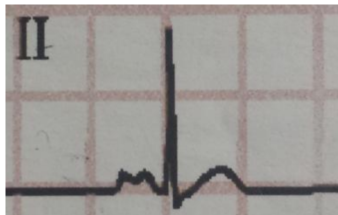


Fig. 1. Creşterea duratei undei P cu aspect crestat în derivaț iile standard

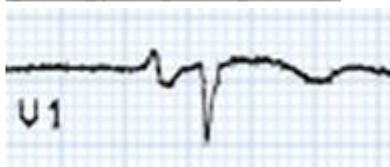


Fig. 2. Creşterea duratei undei P, cu aspect bifazic în V1

Examenul radiologic cord-plămân. Examenul radiologie oferă informații atât privitoare la dilatarea cavităților cardiace cât şi asupra circulației pulmonare. În SM semnificativă, se remarcă semnele caracteristice dilatării AS: bombarea arcului mijlociu stâng în porțiunea inferioară (proiecția urechiuşii stângi), dublu contur al arcului inferior drept, ascensionarea bronhiei stângi. AS se dilată inițial posterior, cu amprentarea la examenul baritat a esofagului şi ulterior devierea traiectului esofagului, la nivelul mijlocului umbrei mediastinale cardiace. Dilatarea arterei pulmonare bombează arcul mijlociu stâng în porțiunea lui superioară iar dilatarea cordului drept bombează şi alungeşte arcul inferior drept (incidență postero-anterioară) şi umple spațiul retrosternal (incidența de profil).

Modificările circulației pulmonare sunt reprezentate în etapa inițială de hipertensiune pulmonară de tip venos prin hiluri voluminoase, spațiu intercardiohilar ocupat şi apicalizarea circulației venoase cu redistribuire spre lobii pulmonari superiori şi edem interstițial (liniile Kerley). Apariția hipertensiunii pulmonare produce o clarificare a câmpurilor pulmonare, prelungirile arteriale din hil se întrerup brusc, circulația periferică devine săracă iar spațiul intercardiohilar devine liber.

Ecocardiografia. Ecocardiografia transtoracică (ETT) reprezintă standardul de aur în evaluarea pacienților cu stenoză mitrală pentru estimarea severității, consecințelor ca şi a extensiei leziunilor anatomice. (tabelul 1)

Tabelul I. Ecocardiografia transtoracică la pacienții cu stenoză mitrală

Ecocardiografia bidimensională
- morfologia valvei mitrale: îngroşare, calcificări, fuziuni ale comisurilor
- doming diastolic al valvei mitrale anterioare (VMA) cu aspect de "crosă de hochei" (figura 3)
- deschidere în "gură de peşte" în secțiunea parasternal ax scurt
- aria anatomică a orificiului valvular mitral (metoda planimetrică) – metodă de referință
- aprecierea consecințelor SM: dilatarea AS, cavități drepte, contrast spontan sau tromboză
- diagnosticul leziunilor asociate
Ecocardiografia mod M
- reducerea pantei diastolice EF sub 50 mm/s
Ecocardiografia Doppler
- esențială pentru evaluarea severității
- color: flux turbulent la nivelul valvei stenotice în "flacără de lumânare" (figura 4a)
- permite calcularea: gradientului presional transmitral prin ecuația lui Bernouli –$G=4V^2$ (corelat cu valorile obținute prin cateterism), a ariei funcționale a valvei mitrale pe baza timpului de înjumătățire a presiunii (presssure half time -PHT) – AVM=220/PHT (figura 4b)
- permite estimarea presiunii pulmonare, esențială pentru deciziile terapeutice

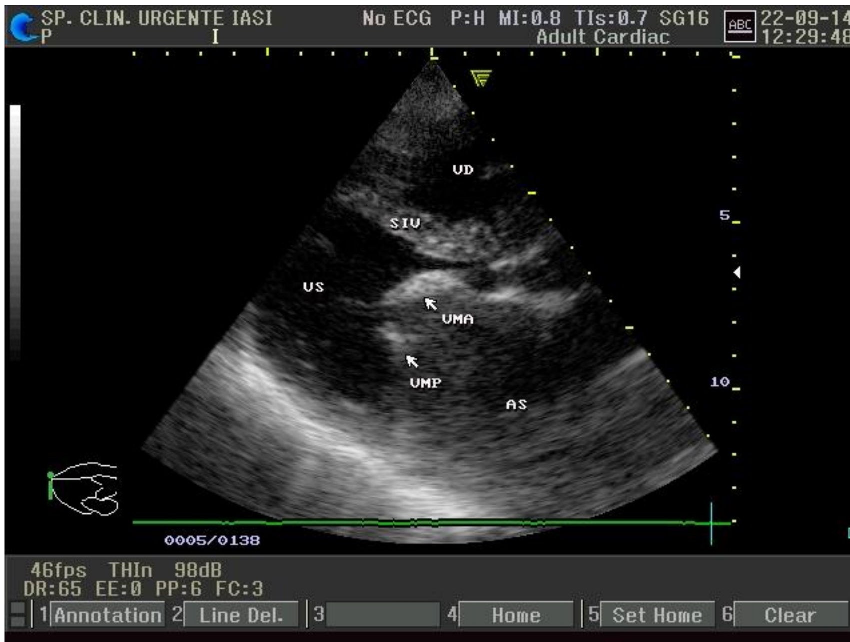


Fig. 3. Ecografie transtoracică, secțiune parasternal ax lung, examinare 2D: doming diastolic al VM, cu aspect de "crosă de hochei" a VMA

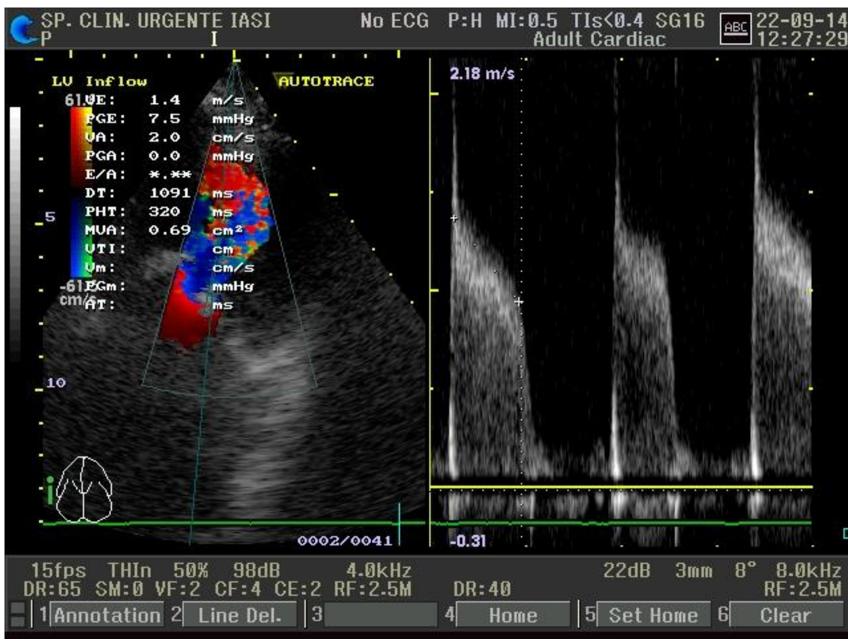


Fig. 4. Ecografie transtoracică, secțiune apical 4 camere: **a.** Doppler color – flux turbulent în "flacără de lumânare"; **b.** Doppler continuu: trasarea pantei de decelerare a undei E (calcularea unui PHT de 320 ș i o arie a VM de 0,69 cm^2)

Parametrii obținuți prin ecocardiografie permit gradarea severității stenozei mitrale (tabelul II).

Tabelul II. Gradarea severității stenozei mitrale

PARAMETRU	SM LARGĂ	SM MODERATĂ	SM SEVERĂ
Gradient mediu (mmHg)	**<5**	**5-10**	**>10**
PAP sistolică (mmHg)	**<30**	**30-50**	**>0**
Aria valvei (cm^2)	**>1,5**	**1,5-1**	**<1**

Ecocardiografia 3D îmbunătățeşte evaluarea morfologică a valvei mitrale, în special vizualizarea comisurilor şi optimizează acuratețea planimetriei.

Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este indicată pentru evaluarea prezenței trombozei de AS după un accident embolic, sau înainte de comisurotomia mitrală percutanată (PMC) dacă ETT nu oferă informații optime.

Ecocardigrafia de stres (farmacologică sau de efort) aduce informații privitoare la capacitatea funcțională şi simptomatologia declanşată de efort. Este utilă la pacienții asimptomatici pentru demascarea simptomelor sau la cei cu discordanță între severitatea SM şi simptomatologie.

Cateterismul cardiac este în prezent recomandat la pacienții la care există discordanțe între evaluarea ecocardiografică şi tabloul clinic.

c. Sinteza diagnosticului

Tabloul clinic caracteristic al stenozei mitrale include dispneea, hemoptiziile şi emboliile arteriale. Examenul fizic corect efectuat poate stabili singur diagnosticul la pacienții cu SM semnificativă. Ecocardiografia este cea bună metodă de evaluare a severității SM şi a consecințelor, având un rol important în alegerea tratamentului adecvat.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

Dieta hiposodată trebuie indicată pacienților cu SM şi semne de congestie pulmonară. La pacienții cu SM moderată sau severă se recomandă evitarea eforurilor fizice mari, chiar în absența simptomelor.

b. Farmacologică

Tratamentul medical se adresează complicațiilor, pentru leziunea valvulară singurul tratament eficient fiind ridicarea obstacolului.

Principalele linii de tratament sunt:

- profilaxia secundară a reumatismului articular acut
- controlul aritmiilor, în special al fibrilației atriale - medicație cronotrop negativă (betablocante, blocante de calciu non-dihidropiridinice, digitalice)
- menținerea ritmului sinusal la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică - antiaritmice clasa IC sau III
- ameliorarea dispneei - pot fi recomandate diuretice sau nitrați cu durată lungă de acțiune
- anticoagularea orală (INR țintă 2-3, de preferat 2,5) trebuie recomandată în următoarele situații: fibrilație atrială paroxistică sau permanentă, embolii în antecedente, contrast spontan sau tromboză de AS, dilatare de AS peste 50 mm (diametru) sau 60 ml/m^2 (volum).

Cardioversia nu este recomandată pacienților cu SM înainte de corecția intervențională sau chirurgicală a leziunii.

c. Intervențională

Valvulotomia mitrală percutană cu balon constă în introducerea prin puncție transeptală sau retrograd prin VS a unei sonde speciale cu balonaş, care la insuflare realizează fracturarea comisurilor sudate, crescând aria valvulară şi mobilitatea cuspelor. Un rezultat bun este definit ca obținerea unei arii valvulare >1,5cm^2, fără regurgitare mitrală mai mult decât uşoară. Succesul tehnic precum şi evitarea complicațiilor sunt legate de selecția pacienților şi de experiența operatorului. Complicațiile majore sunt reprezentate de: hemopericard, embolii, regurgitare mitrală severă, deces. Pacienții cu importante calcificări valvulare, cu afectarea majoră a aparatului subvalvular au risc crescut de complicații şi o rată mai mare de restenoză.

Indicații:

- SM semnificativă (AVM<1,5cm^2), simptomatică, în absența caracteristicilor nefavorabile (vârstă înaintată, istoric de comisurotomie, clasa NYHA IV, fibrilația atrială, aria valvei mitrale foarte mică, hipertensiune pulmonară severă, regurgitare tricuspidiană severă),
- SM semnificativă, simptomatică în prezența contraindicațiilor pentru chirurgie,

- există evidențe şi ghidurile recomandă procedura şi în următoarele două situații: SM semnificativă, simptomatică, la pacienții cu anatomie nefavorabilă, dar în absența caracteristicilor clinice nefavorabile şi la pacienții cu risc tromboembolic crescut (istoric de embolii, contrast spontan sau fibrilație atrială paroxistică sau recentă) sau risc înalt de decompensare hemodinamică (sarcină, chirurgie non-cardiacă, presiune pulmonară crescută în repaus sau la efort).

Contraindicații: AVM>1,5cm^2, tromboză în atriul stâng, regurgitare mitrală mai mult decât uşoară, calcificări severe la nivelul comisurilor, valvulopatii asociate severe: aortice sau tricuspide, boală coronariană ischemică asociată cu necesitate de revascularizare chirurgicală.

d. Chirurgicală

Chirurgia conservatoare include comisurotomia pe cord închis, încă utilizată în țările în curs de dezvoltare şi comisurotomia pe cord deschis, cu bypass cardiopulmonar, utilizată mai larg şi cu rezultate bune pe termen lung. În practica curentă chirurgia pentru stenoza mitrală este reprezentată în aproximativ 95% din cazuri de înlocuirea valvulară. Mortalitatea perioperatorie variază între 3-10% în relație cu vârsta înaintată, clasa funcțională, prezența hipertensiunii pulmonare şi a bolii coronariene.

Comisurotomia pe cord deschis este preferată în centrele cu experiență la pacienții tineri care asociază regurgitare mitrală uşoară sau moderată. Protezarea mitrală rămâne singura opțiune la pacienții care nu sunt candidați pentru valvuloplastia cu balon sau comisurotomia pe cord deschis. Protezele mecanice sunt durabile dar trombogene necesitând anticoagulare orală pe toată durata vieții. Protezele biologice au avantajul profilului hemodinamic favorabil, a lipsei trombogenicității dar dezavantajul durabilității limitate. Acestea din urmă sunt indicate la pacienții vârstnici, cu contraindicații la terapia anticoagulantă sau femei tinere care doresc o sarcină (anticoagulantele au riscul producerii embriopatiilor).

PROGNOSTIC

Stenoza mitrală este o boală cu progresie lentă. Pacienții asimptomatici au o supraviețuire de până la 10 ani, deteriorări bruşte având loc ca urmare a unei sarcini, a instalării fibrilației atriale sau a emboliilor arteriale. Apariția simptomelor traduce o reducere a ariei valvulare la aproape jumătate din supra-

fața ei normală. Prognosticul pacienților simptomatici în absența ridicării obstacolului valvular este rezervat.

Pacienții cu SM semnificativă care nu beneficiază de tratament intervențional trebuie urmăriți anual clinic şi ecocardiografic.

MESAJE FINALE

• Stenoza mitrală este cel mai adesea de cauză reumatismală.

• Hipertensiunea pulmonară şi fibrilația atrială (cu riscul tromboembolic cunoscut) complică evoluția SM.

• Stetacustic cardiac sunt caracteristice zgomotul I întărit, CDM, uruitura diastolică ascultate la apex, post-expir, în decubit lateral.

• Pacienții cu simptome uşoare răspund la administrarea de diuretice iar în prezența fibrilației atriale frecvența ventriculară este controlată cu betablocante sau calciublocante.

• Pacienții cu simptome severe sau HTP necesită terapie chirurgicală.

• Majoritatea pacienților cu SM severă şi anatomie favorabilă sunt tratați prin valvulotomie mitrală percutană cu balon. Deciziile privind tipul intervenției la pacienții cu anatomie valvulară nefavorabilă necesită analiza şi integrarea caracteristicilor clinice ale pacienților.

II. REGURGITAREA MITRALĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Regurgitarea mitrală (RM) este cea de-a doua valvulopatie din Europa ca frecvență.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE.

Regurgitarea mitrală reprezintă trecerea anormală în timpul sistolei a unui volum de sânge din ventriculul stâng în atriul stâng, ca urmarea a afectării aparatului valvular mitral. Au fost propuse mai multe clasificări ale RM, în funcție de etiologie. Sunt descrise trei tipuri de RM: *organică*, urmare a afectării valvei mitrale, *funcțională*, consecința afectării ventriculului stâng (deplasarea muşchilor papilari, dilatarea de inel mitral, asincronismul de contracție la nivelul muşchilor papilari şi creşterea presiunilor de umplere) şi *ischemică* inclusă de mulți autori în categoria RM funcționale ca urmare a mecanismelor fiziopatologice similare.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie clasifică regurgitarea mitrală în *primară* (organică) şi *secundară* (funcțională şi ischemică), utilă pentru ghidarea tratamentului. În RM secundară valvele şi cordajele sunt normale, dar există o distorsiune geometrică a aparatului subvalvular secundară dilatării VS sau remodelării din cardiomiopatii sau boala coronariană.

Din punct de vedere morfologic şi funcțional Carpentier propune trei tipuri de RM: Tip I – VM cu mişcare normală (RM prin dilatare de inel); Tip II – VM cu mişcare amplă (prolaps VM, elongare sau ruptură de cordaje); Tip III – VM cu mişcare restrictivă (RM reumatismală sau ischemică).

În funcție de modul de debut insuficiența mitrală poate fi *acută* (debut brusc) sau *cronică* (debut progresiv). Cauzele de insuficiență mitrală cronică sau acută sunt sistematizate în tabelul 1.

Tabelul I. Etiologia insuficienței mitrale

INSUFICIENȚA MITRALĂ CRONICĂ	INSUFICIENȚA MITRALĂ ACUTĂ
• Degenerativă – mai frecventă la vârstnici şi la pacienții cu factori predispozanți (insuficiență renală cronică, hiperparatiroidism secundar, boli de țesut conjunctiv) • Reumatismală – frecvent asociată cu stenoza • Prolapsul de valvă mitrală • Funcțională – prin dilatare de inel, defect de coaptare a cordajelor • Alte cauze: sindromul Marfan, boala Ehler-Danlos, boli de sistem (lupus eritematos diseminat, sclerodermie), cardiomiopatie hipertrofică, congenitală (frecvent asociată altor anomalii), mixom AS	• Ruptură de cordaje • Ischemică – infarct miocardic acut cu ruptura muşchilor papilari, mai frecvent cel posteromedial sau ischemie cronică • Endocardită acută – prin ruptură de cordaje sau distrucție, perforare valvulară • Traumatism – accidental, chirurgical, valvuloplastie cu balon • Disfuncțiile de proteză • Prolapsul de valvă mitrală

PATOGENIE

În RM volumul de sânge ejectat din VS în AS în sistolă trece printr-un orificiu creat prin deficitul de coaptare a cuspelor mitrale, denumit orificiu regurgitant. Raportul dintre volumul regurgitant şi volumul ejectat de VS în aortă, exprimat procentual reprezintă fracția regurgitantă. O fracție regurgitantă peste 50% defineşte regurgitarea severă. Aria orificiului regurgitant nu este fixă, ea poate creşte odată cu creşterea presarcinii, postsarcinii, dimensiunii VS sau scăderea contractilității.

În RM cronică AS este compliant, dilatat, cu pereți subțiri, ca urmare presiunea este normală sau doar uşor crescută. În consecință şi presiunea în circulația pulmonară este normală, fără repercusiuni asupra VD. În RM acută complianța AS este scăzută, presiunea din AS crescând mult chiar la creşteri mici de volum. Presiunea crescută se transmite retrograd prin venele pulmonare până la nivelul arterelor pulmonare şi a VD, care se dilată.

Ventriculul stâng este supus unei suprasarcini de volum, el primind în diastolă atât fluxul provenit din venele pulmonare cât şi cel regurgitat în sistolă în AS şi se adaptează prin dilatație şi hipertrofie, cu creşterea volumului telediastolic şi sistolic, cu păstrarea funcției sistolice. Ca rezultat fracția de ejecție se menține normală sau supranormală pentru mult timp. La pacienții cu RM, scăderi modeste ale fracției de ejecție (<60%) reflectă o disfuncție sistolică semnificativă. Creşterea dimensiunilor VS conduce la dilatarea progresivă a inelului mitral, cu creşterea severității RM, într-un cerc vicios.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Regurgitările mitrale uşoare şi moderate sunt în general asimptomatice. RM cronică severă are ca semne funcționale **fatigabilitatea**, **dispneea de efort**, cu ortopnee şi **palpitațiile** (fibrilație atrială frecventă în valvulopatiile mitrale) care obligă pacienții la restrângerea activității. **Dispneea paroxistică nocturnă** şi **edemul pulmonar acut** apar tardiv în evoluție precipitate fie de instalarea fibrilației atriale fie de agravarea regurgitării mitrale. Asocierea hipertensiunii pulmonare şi a insuficienței cardiace drepte duce la instalarea **hepatomegaliei dureroase**, a **edemelor**, a **jugularelor turgide** şi a **ascitei.** Angina pectorală este rară la pacienții cu RM în absența afectării concomitente a arterelor coronare.

Tabloul clinic în regurgitarea mitrală acută, secundar creşterii marcate a presiunii pulmonare şi a scăderii debitului cardiac, este dominat de dispneea intensă cu ortopnee, edem pulmonar acut şi mai rar semne de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Examenul fizic. În regurgitarea mitrală cronică tensiunea arterială şi presiunea pulsului sunt normale cu excepția RM acute severe în care debitul cardiac este scăzut. Şocul apexian este hiperdinamic, deplasat către stânga şi inferior (şoc "în dom"). La ascultație zgomotul I este diminuat, zgomotul II este dedublat prin scurtarea ejecției VS, amplificarea componentei sale pulmonare P2 semnificând hipertensiune pulmonară severă. Zgomotul III este prezent în RM importantă ca urmare a fluxului transmitral crescut. Suflul holosistolic maxim în focarul mitral cu iradiere axilară are tonalitate înaltă, intensitate uniformă şi caracter în jet de vapori. În RM severă se poate asculta şi uruitură diastolică ca urmare a creşterii debitului transvalvular. Ascultația nu se corelează cu severitatea RM, existând forme severe "mute" la pacienții obezi, cu emfizem pulmonar sau deformări ale toracelui.

În RM acută, la examenul fizic, pacientul este anxios, polipneic, tahicardic, preferă poziția şezând, prezintă jugulare turgescente şi hipotensiune arterială. Şocul apexian nu este deplasat (cord cu dimensiuni normale). Ascultația nu se corelează cu severitatea regurgitării, este modestă, în contrast cu tabloul clinic zgomotos. Suflul sistolic are intensitate redusă şi poate iradia la baza gâtului sau în coloana vertebrală (ruptura cuspei mitrale anterioare). Pot fi prezente galopul ventricular, atrial sau de sumație şi accentuarea componentei pulmonare a zgomotului II.

b. Explorări paraclinice, metode imagistice

Electrocardiograma poate fi normală în RM cronică moderată sau poate arăta semne de suprasolicitare atrială stângă, hipertrofie ventriculară stângă sau fibrilație atrială. La pacienții cu RM severă, în condiții de HTP de durată pot apare semne de suprasolicitare ventriculară dreaptă.

În RM acută electrocardiograma poate fi normală cu excepția etiologiei ischemice unde sunt prezente semnele caracteristice leziunii miocardice.

Examenul radiologic cord-plămân arată în RM cronică alungirea arcului mijlociu şi inferior stâng (dilatarea AS respectiv VS). Dilatarea AS este mai importantă decât în SM izolată. RM severă, cu evoluție îndelungată determină modificări de congestie pulmonară, edem interstițial şi linii Kerley B. Calcifica-

rea masivă a inelului mitral poate fi vizualizată radiologic, în special în incidențele de profil sau oblic anterior drept. În RM acută hilurile pulmonare sunt voluminoase, dispare spațiul intercardiohilar, există edem interstițial şi alveolar. Cordul este de dimensiuni normale sau doar discret crescute.

Ecocardiografia reprezintă cea mai importantă investigație paraclinică: stabileşte diagnosticul, mecanismul, etiologia, severitatea şi posibilitățile de tratament (tabelul 2).

Tabelul II. Ecocardiografia transtoracică la pacienții cu regurgitare mitrală

Ecocardiografia bidimensională - modificările structurale ale cuspelor mitrale: calcificare, îngroşare, vegetații, lipsă de substanță - precizează mecanismul (clasificarea propusă de Carpentier) - consecințele regurgitării: dimensiuni AS, dimensiuni şi funcție VS, dimensiunile cavităților drepte - diagnosticul valvulopatiilor asociate **Ecocardiografia mod M** - rol limitat, oferă informații despre dilatarea AS, VS, ecouri multiple sugerând vegetații, PVM **Ecocardiografia Doppler** - examenul Doppler color este util pentru: ✓ diagnostic (vizualizează jetul de regurgitare) – figura 1 ✓ gradarea severității (lărgimea jetului la origine - vena contracta; zona de convergență a fluxului de regurgitare - PISA, cu calcularea fluxului regurgitant, ariei orificiului de regurgitare şi a volumului regurgitant) ✓ oferă date despre mecanismul de producere – în prolaps sau flail de VM jetul se îndreaptă în direcție opusă cuspei afectate; în RM ischemică jetul se îndreaptă spre valva afectată -examenul Doppler continuu şi pulsat - anvelopa jetului regurgitant; evaluează presiunea în artera pulmonară



Fig. 1. Ecografie transtoracică, secțiune apical 4 camere: **a.** 2D: măsurarea dimensiunilor AS; **b.** Doppler color: jet de regurgitare mitrală severă

Ecocardiografia transesofagiană este utilă la pacienții cu leziuni valvulare mitrale complexe sau preoperator.

Ecocardiografia de stres este indicată la pacienţii asimptomatici pentru demascarea simptomelor sau la cei cu simptomatologie discordantă față de gradul regurgitării şi după unii autori pentru a evalua capacitatea de efort şi efectele efortului asupra severității RM.

Coronarografia este indicată sistematic în cadrul bilanțului preoperator la pacienții cu angină pectorală, cu factori de risc cardio-vascular sau la cei cu insuficiență ventriculară stângă.

Cateterismul cardiac are indicații limitate, fiind recomandat pacienților cu neconcordanță între examenul clinic şi ecocardiografie.

c. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul este sugerat inițial de examenul clinic – intensitatea şi durata suflului sistolic, prezența zgomotului III. Ecocardiografia este principala investigație, utilă pentru precizarea mecanismului, severității, consecințele RM dar şi "reparabilitatea" valvei.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

Pacienții asimptomatici, în ritm sinusal, cu funcție sistolică normală nu necesită restricții ale efortului fizic. La pacienții cu dilatare importantă de VS, insuficiență cardiacă sau HTP trebuie recomandat regim igieno-dietetic.

b. Farmacologică

În RM acută scăderea presiunilor de umplere se realizează cu nitrați sau diuretice. La pacienții hipotensivi se administrează droguri inotrop pozitive. Nu există evidențe care să susțină utilizarea vasodilatatoarelor, inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), în RM cronică fără insuficiență cardiacă. La pacienții cu RM severă şi insuficiență cardiacă tratamentul este standard: IECA, betablocante, spironolactonă.

Balonul de contrapulsație intraaortic poate fi util în RM acute. Prin scăderea presiunii sistolice aortice, scade postsarcina cu creşterea debitului anterograd şi scăderea volumului regurgitant. În diastolă creşte presiunea intraaortică asigurând suportul circulației pulmonare. Reprezintă astfel o măsură de suport hemodinamic până la rezolvarea chirurgicală.

c. Chirurgicală

Tratamentul chirurgical în RM este reprezentat de restaurarea competenței valvei mitrale fie prin înlocuire valvulară fie prin repararea valvei. Intervențiile de reparare valvulară sunt tehnica de preferat în centrele cu experiență. Procedura poate eşua dacă VM este rigidă, deformată, calcificată, cu îngroşare importantă a aparatului subvalvular.

În RM severă primară, tratamentul chirurgical se recomandă în următoarele situații:

- la pacienții simptomatici cu FE>30% şi diametrul telesistolic <55 mm,
- la pacienții asimptomatici cu disfuncție de VS cu FE≤60% şi diametrul telediastolic al VS≥45mm,
- la pacienții asimptomatici cu prezervarea funcției sistolice a VS, diametrul telesistolic al VS peste 40 mm sau flail de VM,
- la pacienții asimptomatici dar cu dilatare severă a AS sau hipertensiune pulmonară la ecocardiografia de stres,
- disfuncție sistolică severă de VS (EF <30% / diametrul telesistolic VS >55 mm) refractară la terapia medicală şi cu posibilități de reparare valvulară apreciate ca durabile.

RM secundară se corectează în momentul bypassului chirurgical. La pacienții care nu beneficiază de revascularizare, cu insuficiență cardiacă severă, indicațiile de corecție a RM sunt controversate.

Repararea valvulară mitrală percutanată poate fi considerată la pacienții cu risc chirurgical înalt sau inoperabili, refractari la terapiile medicale, cu scopul îmbunătățirii simptomelor.

PROGNOSTIC

Regurgitarea mitrală acută este prost tolerată şi prognosticul este rezervat, cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, în absența intervenției terapeutice prompte.

La pacienții cu RM reumatismală intervalul de timp între reumatismul articular acut şi apariția simptomelor este în general mai lung comparativ cu stenoza mitrală, depăşind adesea 20 de ani.

Evoluția RM este lentă, dar după o perioadă lungă asimptomatică creşte severitatea regurgitării, atriul stâng se dilată, apare fibrilația atrială cu progresie spre hipertensiune pulmonară şi insuficiență cardiacă. Uneori poate apărea ruptura de cordaje tendinoase sau endocardita infecțioasă. Predictorii pentru evoluție nefavorabilă sunt: vârsta, fibrilația atrială, severitatea RM, hipertensiunea pulmonară, dilatarea AS, diametrul telesistolic al AS, fracția de ejecție scăzută.

Pacienții asimptomatici cu RM moderată trebuie urmăriți ecocardiografic la 2 ani, iar cei cu RM severă şi funcție sistolică prezervată la 6 luni.

MESAJE FINALE

• Tipul şi severitatea simptomelor RM depind de mărimea regurgitării, gradul HTP şi de etiologia leziunii valvulare.

• RM acută necesită o precizare rapidă a diagnosticului şi mecanismului în vederea unei corecții chirurgicale prompte.

• Intervențiile de reparare valvulară sunt tehnica de preferat pentru tratamentul RM în centrele cu experiență.

• Regurgitarea mirală secundară se corectează în momentul chirurgiei de bypass.

PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Prolapsul de valvă mitrală (PVM) este întâlnit la 2-3% din populația generală şi reprezintă cea mai frecventă cauză de regurgitare mitrală.

DEFINIȚIE. CLASIFICARE. ETIOLOGIE.

Prolapsul de valvă mitrală este o anomalie valvulară produsă prin mai multe mecanisme, adesea urmare a degenerării mixomatoase a valvelor mitrale, cu țesut valvular excesiv, redundant. Cauzele par a fi genetice, fiind incriminată scăderea producției de colagen de tip III. PVM este întâlnit şi la pacienții cu boli de țesut conjunctiv (sindromul Marfan, osteogenesis imperfecta, sindromul Ehlers-Danlos) sau deformări ale scheletului toracic. Forma "inocentă", considerată o variantă a normalului se întâlneşte la femei tinere, slabe, longiline, cu hipomastie.

PATOGENIE

Procesul interesează în general ambele foițe valvulare, dar valva mitrală posterioară este mai frecvent afectată iar aparatul subvalvular este elongat şi slăbit. PVM are ca mecanism pătrunderea în sistolă în AS, a uneia sau ambelor cuspe ale valvei mitrale, cu deficit de coaptare şi regurgitare mezotelesistolică caracteristică. La pacienții tineri predomină forma cu exces de țesut la nivelul cuspelor mitrale (sindromul Barlow) în timp ce la pacienții vârstnici predomină formele cu modificări ale aparatului subvalvular (deficiență fibroelastică). Ambele entități de PVM, deşi diferite clinic şi ecocardiografic, conduc la alungirea cordajelor, cu risc de ruptură, deficit de coaptare a foițelor mitrale în sistolă şi regurgitare mitrală în grade variate. PVM exercită un stres asupra muşchilor papilari, cu ischemie consecutivă atât a muşchilor papilari cât şi a miocardului ventricular subiacent. Dilatarea şi calcificarea progresivă a inelului mitral, ruptura cordajelor tendinoase contribuie la regurgitarea mitrală. PVM este mai frecvent la femei dar regurgitarea mitrală prin prolaps este mai frecventă la bărbați.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Expresia clinică a PVM variază de la absența simptomelor pe parcursul întregii vieți sau **semne nespecifice** (atacuri de panică, dureri toracice atipice) până la un **tablou sever reprezentat de regurgitarea mitrală majoră, endocardita infecțioasă sau tulburări de ritm variate** (aritmie extrasistolică, tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară). Au fost raportate cazuri de **accidente cerebrale ischemice tranzitorii** ca urmare a embolilor proveniți din disrupția endoteliului mitral.

Examenul fizic poate arăta la inspecție un pacient astenic, ce asociază pectum escavatum, scolioză sau rectitudinea coloanei vertebrale. Ascultația este tipică şi pune în evidență prezența unui clic asociat sau nu cu un suflu mezotelesistolic sau poate evidenția semnele insuficienței mitrale severe. Ascultația în PVM este dinamică, influențată de factori fiziologici sau farmacologici. Manevrele care scad volumul sistolic al VS (ortostatism, manevra Valsalva, administrarea de vosodilatatoare sau inotrop pozitive, tahicardie, inspir) conduc la apariția mai precoce a clicului şi la creşterea duratei suflului. În sens contrar mărirea volumului VS (clinostatism, faza a 2 a a manevrei Valsalva, expir, bradicardie, squatting, administrare de fenilefrină) scade durata suflului.

b. Explorări paraclinice şi metode imagistice

Electrocardiograma este în general normală sau poate arăta unde T inversate în DII, DIII şi aVF sau variate aritmii. Ecocardiografia transtoracică este utilă pentru identificarea PVM, definit ca prolabarea valvelor mitrale cel puțin 2 mm în AS, superior planului inelului mitral (secțiune parasternal ax lung) (figura 1). O grosime peste 5 mm a uneia sau a ambelor cuspe mitrale reprezintă un criteriu adițional de diagnostic, fiind caracteristică degenerării mixomatoase. Jetul de regurgitare mitrală consecutiv PVM este adesea excentric, dificil de evaluat. Examinarea mod M color este utilă pentru localizarea regurgitării mitrale în sistolă (figura 2). ETE este necesară pentru o mai bună caracterizare a leziunii, în special preoperator.

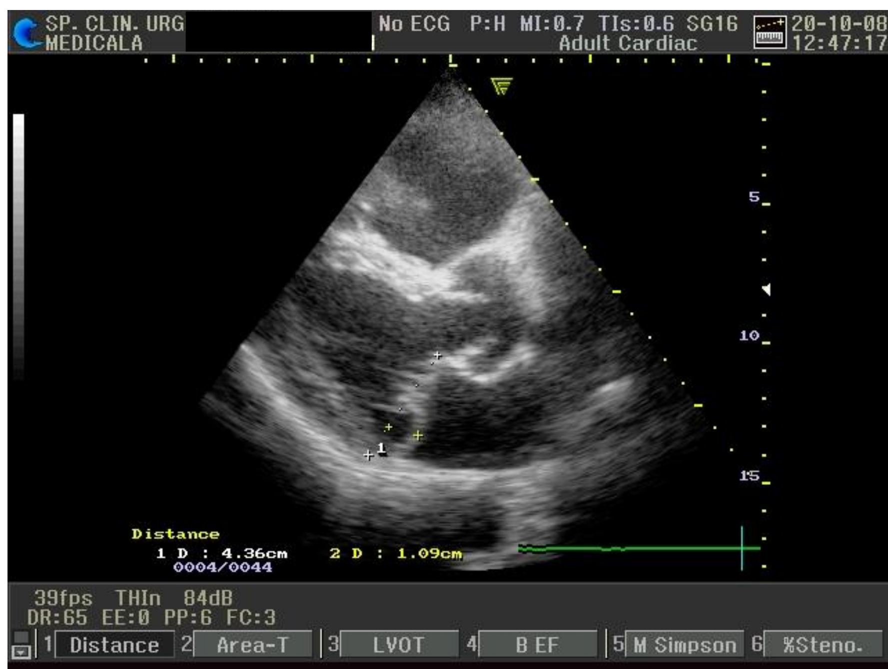


Fig. 1. Ecografie transtoracică, secț iune parasternal ax lung, examinare 2D: se observă prolapsul cuspei mitrale posterioare, ce depăşeşte planul inelului mitral cu 1,09 cm

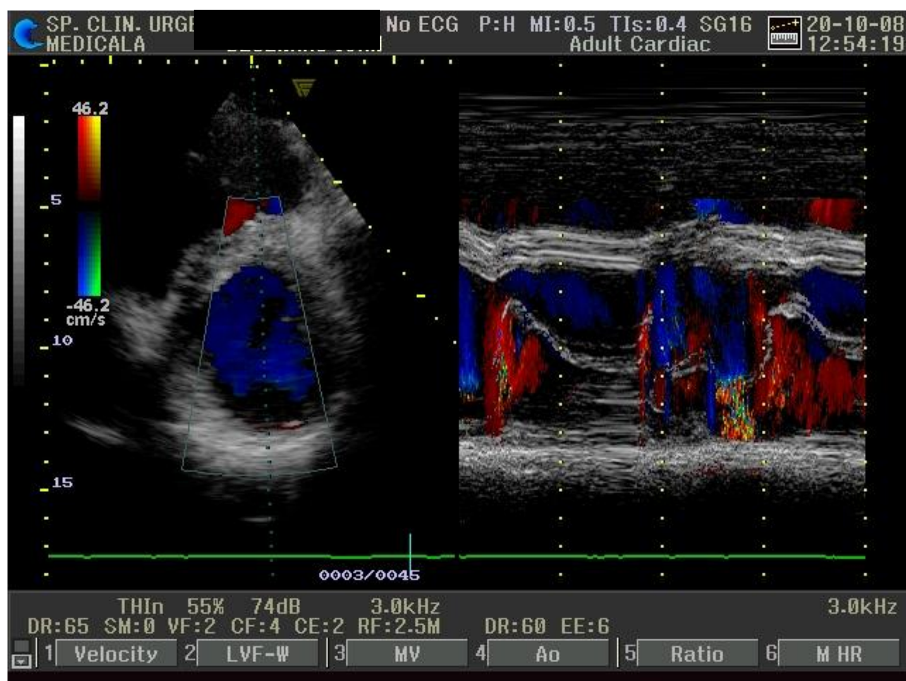


Fig. 2. Ecografie transtoracică, secţiune parasternal ax scurt la nivelul VM, examinare mod M color: se observă regurgitarea mitrală telesistolică

c. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul de PVM este suspectat pe baza ascultației tipice clic-suflu mezotelesistolic şi confirmat de examenul ecocardiografic.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Non farmacologică

Pacienții cu palpitații sau aritmii documentate trebuie să evite consumul băuturilor energizante, cofeinei, tutunului.

b. Farmacologică

Tratamentul prolapsului "inocent" este necesar doar în condițiile persistenței simptomatologiei (palpitații, anxietate, dureri toracice) şi se realizează cu betablocante şi anxiolitice. Agenți antiagreganți se administrează la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii iar anticoagulantele în condițiile instalării fibrilației atriale.

d. Intervențională şi chirurgicală

Prolapsul cu insuficiența mitrală semnificativă beneficiază de reconstrucție sau protezare chirurgicală pe baza recomandărilor ghidurilor de practică (vezi tratamentul RM).

PROGNOSTIC

Evoluția pacienților asimptomatici cu PVM este variabilă în raport cu prezența şi gradul regurgitării. În general prognosticul este bun, cu o rată de supraviețuire similară cu populația generală.

MESAJE FINALE

• PVM este o afecțiune relativ frecventă, în general cu un tablou clinic sărac sau nespecific.

• Ascultația este tipică, prin prezența unui clic-suflu mezotelesistolic.

• ETT este utilă atât pentru diagnosticul prolapsului cât şi a regurgitării mitrale asociate.

• Tratamentul este în general simptomatic, chirurgia adresându-se regurgitării mitrale senificative.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Georgescu G, Arsenescu C. Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore. Iaşi, Editura Polirom, 2001; 35-58.
2. Gherasim L. (sub redacția). Medicină internă, vol. II, Bucureşti, Editura Medicală, 1996; 279-320.
3. Ginghină C. (sub redacția). Mic tratat de cardiologie. Bucureşti, Editura Academiei Române, 2010; 435-468.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, vol. 2, 18th edition, McGraw-Hill Professional, 2011; 3949-3959.
5. Karila L. (sub redacția). Le book des ECN. Cluj Napoca. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, 2011; 112-115.
6. Şorodoc L, Frasin M. Principles of diagnosis in Internal Medicine. Academprint 2002; 110-125.
7. Vahanian A, Alfieri O. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart Journal 2012; 33: 2451-2496.

VALVULOPATII AORTICE

I. STENOZA AORTICĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Stenoza aortică este cea mai frecventă valvulopatie întâlnită în practica curentă în ultimii ani, a cărei etiologie este preponderent degenerativă. Este valvulopatia care afectează de obicei persoanele cu vârstă înaintată care, de cele mai multe ori, au o multitudine de afecțiuni asociate, ceea ce va influența negativ prognosticul vital şi va ridica o serie de dificultăți în stabilirea conduitei terapeutice adecvate fiecărui caz în parte.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Stenoza aortică valvulară este o valvulopatie de tip obstructiv produsă prin afectarea cuspelor aortice, cu limitarea deschiderii lor în timpul sistolei, ceea ce va împiedica ejectarea sângelui din ventriculul stâng în aortă.

Din punct de vedere etiologic se cunosc două tipuri de stenoză aortică valvulară,congenitală şi dobândită.

Stenoza aortică congenitală este prezentă de la naştere şi variază în funcție de vârstă şi sex, având o frecvență mai mare la sexul masculin pentru toate grupele de vârstă. Stenoza aortică congenitală poate fi unicuspidă, bicuspidă, tricuspidă sau mai rar cvadricuspidă. În practică se întâlneşte mai des stenoza aortică pe valve bicuspide şi unicuspide şi se poate asocia cu alte malformații cardiace (coarctație de aortă, persistență de canal arterial, transpoziție de vase mari, stenoză pulmonară supravalvulară, ventricul stâng hipoplazic). Stenoza aortică pe valvă unicuspidă se întâlneşte frecvent la copiii sub 1 an.

Stenoza aortică bicuspidă sau bicuspidia aortică este cea mai frecventă anomalie congenitală a adultului de sex masculin, care devine manifestă în jurul vârstei de 50 de ani. Se poate asocia cu dilatarea aortei ascendente şi are risc de disecție de aortă.

Stenoza aortică dobândită (căştigată) poate fi:"degenerativă" sau cu valve calcificate în marea majoritate a pacienților peste 60 de ani şi reumatismală,

mult mai rar în zilele noastre. Printre cauzele mai rare de stenoză aortică dobândită amintim: hiperlipoproteinemia tip II forma homozigotă care determină ateroscleroză precoce extensivă a valvei aortice şi a aortei ascendente la tineri, poliatrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, boala Paget a osului.

PATOGENIE

Modificările fiziopatologice care apar în stenoza aortică depind de etiologie precum şi de stadiul de evoluție al bolii. Aria valvei aortice are o valoare normală de 3-4 cm^2. La începutul bolii când stenoza aorticăeste largă şi nesemnificativă hemodinamic, pacientul poate fi asimptomatic. Pe măsură ce suprafața orificiului aortic se îngustează şi suprafața orificiului aortic scade sub 1 cm^2, presiunea intraventriculară stângă creşte.Ventriculul stâng reacționează la creşterea postsarcinii prin apariția hipertrofiei ventriculare stângi concentrice cu creşterea grosimii parietale relative, care în timp va determina alterarea funcției diastolice a ventriculului stâng urmată de reducerea complianței acestuia. În timp, ca urmare a reducerii cavității ventriculului stâng care este hipertrofiat, a scăderii complianței acestuia, precum şi a creşterii presiunii terminal diastolice, atriul stâng se hipertrofiază, se dilată şi îşi creşte contractilitatea pentru asigurarea unui debit cardiac corespunzător. Apariția fibrilației atriale la pacienții cu stenoză aorticăva fi urmată de creşterea presiunii terminal diastolice în ventriculul stâng şi capilarul pulmonar, cu producerea edemului pulmonar acut şi prăbuşirea debitului cardiac.

În stenoza aortică, funcția sistolică a ventriculului stâng este păstrată mult timp în evoluția bolii. În momentul în care hipertrofia ventriculară stângă este inadecvată şi grosimea parietală nu creşte în mod proporțional cu presiunea intraventriculară stângă, creşte postsarcina ce va determina scăderea fracției de ejecție.

Ischemia miocardică apare frecvent la pacienții cu stenoză aortică şi este consecința dezechilibrului între cererea şi oferta de oxigen a miocardului care are mai multe cauze: creşterea masei ventriculului stâng, creşterea perioadei de ejecție a ventriculului stâng, leziunile de „jet” la nivelul ostiumurilor coronariene şi tunelizarea (includerea în miocard) cu colabare ulterioară a arterelor coronare epicardice.

DIAGNOSTIC

a. Clinic. În stenoza aortică majoritatea pacienților sunt asimptomatici o perioadă lungă de timp iar după apariția simptomelorsupraviețuirea pacienților scade semnificativ în lipsa intervenției chirurgicale.Manifestările clinice în stenoza aortică apar în momentul în care suprafața orificiului aortic se reduce sub 1 cm^2 şi sunt reprezentate deangină pectorală, sincopă, dispnee.

Angina pectorală de efort este manifestarea clinică prezentă la peste 50-60% dintre pacienții cu stenoză aortică strânsă şi este consecința dezechilibrului între necesitățile crescute de oxigen ale miocardului hipertrofiat şi perfuzia coronariană redusă sau inadecvată. Este ştiut faptul că aproximativ jumătate dintre pacienții cu stenoză aortică au coronare permeabile arteriografic.

Sincopa care apare în condiții de efort este consecința reducerii perfuzieicerebrale în condițiile prezenței hipotensiunii arteriale datorate vasodilatației sistemice, urmare a imposibilității creşterii debitului cardiac în stenoza aortică strânsă. Se pot asocia şi alte mecanisme de producere cum ar fi: răspunsul vasopresor exagerat secundar creşterii presiunii intraventriculare la efort şi disfuncția baroreceptorilor. Sincopa poate să apară la pacienții cu stenoză aortică şi în condiții de repaus, în următoarele situații: episoade de fibrilație atrială, tahicardie ventriculară, blocuri atrio-ventriculare de grad înalt.

Moartea subită poate să apară la aproximativ 5% dintre pacienții cu stenoză aortică strânsă.

Dispneea de efort este primul semn de insuficiență cardiacă care se instalează la pacienții cu stenoză aortică strânsă şi este legată de disfuncția diastolică, cu creşterea presiunii terminal diastolice în ventriculul stâng, urmată de creşterea presiunii venoase pulmonare care va determina în final apariția ortopneei, dispneei paroxistice nocturne şi a edemului pulmonar acut, semne de insuficiență cardiacă stângă.

Manifestările clinice ale creşterii presiunii venoase sistemice reprezentate de hepatomegalia de stază, turgescența jugularelor, edemele periferice sunt consecința stenozei aortice strânse ajunsă şi în stadiul de insuficiență cardiacă dreaptă.

Manifestările neurologice la pacienții cu stenoză aortică sunt reprezentate de accidente vasculare cerebrale constituite sau tranzitorii secundare emboliilor cerebrale din trombii prezenți la nivelul valvelor modificate.

Examenul clinic obiectiv la pacientul cu stenoză aortică este variat în funcție de severitatea stenozei, de valvulopatiile asociate, de mobilitatea valvelor aortice.

Semnele clinice palpatorii patognomonice pentru stenoza aortică sunt: prezența pulsului carotidian parvus et tardus, scăderea tensiunii arteriale sistolice (TA convergentă), prezența şocului apexian intens, susținut şi întârziat, uneori deplasat la stângaşi în jos. În spațiul II intercostal drept sau suprasternal se poate palpa un freamăt sistolic care se transmite la nivelul vaselor gâtului şi se accentuează în poziția aplecat înainte şi în expir profund.

Semnele stetacustice patognomonice pentru stenoza aortică sunt:

- **suflul sistolic de ejecție** care se ascultă cel mai bine la baza cordului (aria aortică) şi iradiază pe vasele de la baza gâtului. Este un suflu de tip crescendo-descrescendo care apare imediat dupa zgomotul I, atinge un maximum de intensitate la mijlocul sistolei şi se termină înainte de zgomotul II, ceea ce îl diferențiază de suflul holosistolic de regurgitare mitrală. La pacienții cu stenoză aortică cu valve calcificate suflul poate iradia la apex, necesitând diferențierea de suflul sistolic de regurgitare mitrală. Nu se poate aprecia severitatea stenozei aortice în funcție de intensitatea suflului. Suflul se poate intensifica atunci când creşte volumul bătaie şi se se reduce în intensitatea atunci când fluxul transvalvular scade, aşa cum se întâmplă în cazul manevrei Valsalva sau în ortostatism;
- **suflul diastolic de regurgitare aortică** este un suflu descrescendo, cu tonalitate înaltă, care se poate asculta la pacienții cu stenoză aortică care asociază şi un grad de regurgitare aortică;
- **zgomotul II** este diminuat sau absent cu excepția stenozei aortice congenitale unde este accentuat sau normal. Dedublarea normală a zgomotului II în stenoza aortică pledează împotriva unei stenoze aortice strânse. Dedublarea paradoxală de zgomot II (care dispare în inspir) pledează pentru disfuncția ventriculului stâng;
- **zgomotul IV** se ascultă la pacienții care au presiunea telediastolică ventriculară stângă crescută.

b. Explorări paraclinice

Electrocardiograma. La marea majoritate a pacienților cu stenoză aortică strânsă este prezentă hipertrofia ventriculară stângă asociată sau nu cu modificări de repolarizare ventriculară. Absența hipertrofiei ventriculare stângi nu poate să excludă însă prezența unei stenoze aortice strânse. Pot fi prezente, la

mare parte dintre pacienți, şi anomalii atriale stângi. Ritmul este de obicei sinusal. Apariția fibrilației atrialesemnifică fie asocierea unor leziuni ale valvei mitrale, fie asocierea unei boli ischemice cardiace, fie stenoza aortică severă complicată cu insuficiență cardiacă. Prezența tulburărilor de conducere intra-ventriculară sau atrioventricularăsemnifică,de obicei, asocierea calcificării inelului mitral.

Radiografia toracică. În stenoza aortică, radiografia toracică poate arăta un indice cardiotoracic normal sau uşor crescut prin bombarea arcului inferior stâng, ca urmare a hipertrofiei ventriculare stângi. Cardiomegalia apare la pacienții cu stenoză aortică severă complicată cu insuficiență cardiacă precum şi la pacienții care au asociată la stenoza aortică fie regurgitare aortică importantă, fie regurgitare mitrală severă. De asemenea, se pot asocia semne radiologice de dilatare atrială stângă sau semne de hipertensiune venoasă pulmonară. În situația prezenței unei dilatări atriale stângi importante se va suspecta o valvulopatie mitrală asociată. Pe radiografia toracică de profil, se pot identifica calcificări la nivelul valvei aortice. La pacienții cu bicuspidie aortică este frecvent întâlnită dilatarea aortei ascendente.

Ecocardiografia. Este investigația noninvazivă cea mai importantă în susținerea diagnosticului de stenoză aortică, pentru stabilirea severității ei, pentru evidențierea valvulopatiilor asociate, cât şi pentru aprecierea funcției ventriculului stâng. Este investigația care stabileşte indicația de intervenție chirurgicală la pacientul cu stenoză aortică (table I).

Tabelul I. Ecocardiografia transtoracică în stenoza aortică

Ecocardiografia bidimensională furnizează informații despre: - morfologia cuspelor - fig.1 (numărul lor, prezența calcificărilor, mobilitatea lor, deschiderea valvei aortice), - dimensiunile ventriculului stâng, - funcția ventriculului stâng, - dimensiunea aortei ascendente - fig. 2. **Ecocardiografia Doppler**este necesară pentru evaluarea severității stenozei şi dă informații despre următorii parametri: - velocitatea maximă a fluxului transvalvular, - gradientul mediu transvalvular - fig.3 - aria valvei aortice – fig.4.

Tabelul II. Criterii ecocardiografice şi Doppler pentru aprecierea severității stenozei aortice

Criteriul de severitate	Velocitatea maximă a fluxului transvalvular m/s	Gradientul mediu mmHg	Aria valvei aortice cm^2
Stenoză aortică uşoară	2,6-2,9	<20	>1,5
Stenoză aortică medie	3-4	20-40	1-1,5
Stenoză aortică severă	≥4	>40	<1

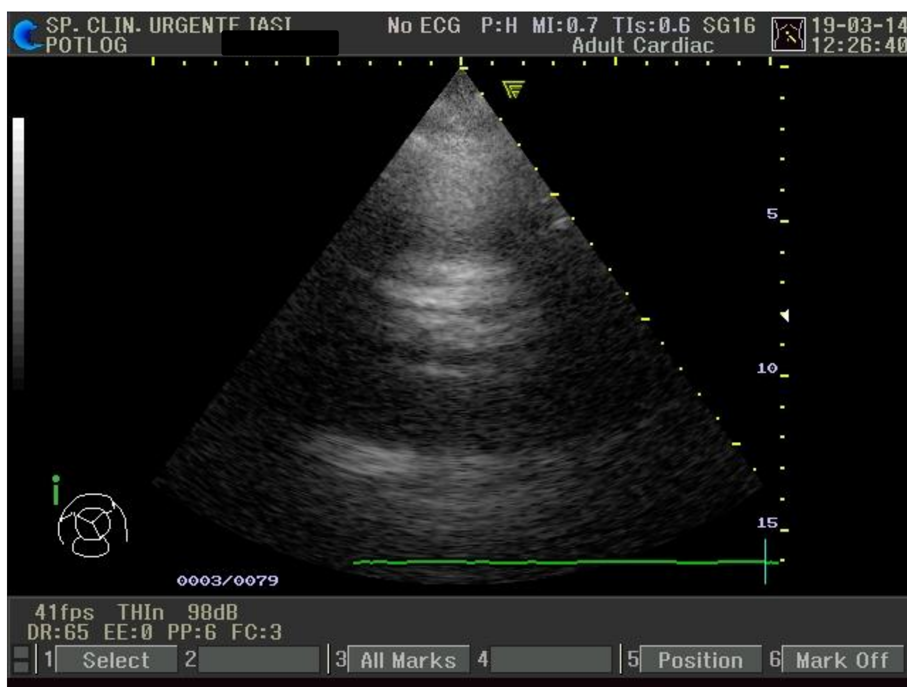


Fig. 1. ETT secțiune parasternală ax scurt care evidențiază calcificarea importantă a cuspelor aortice, ce face dificilă caracterizarea morfologică a acestora.



Fig. 2. ETT secțiune parasternală ax lung care evidențiază măsurătorile aortei la inel, la nivelul bulbului aortic, a joncțiunii sino-tubulare şi a aortei ascendente.

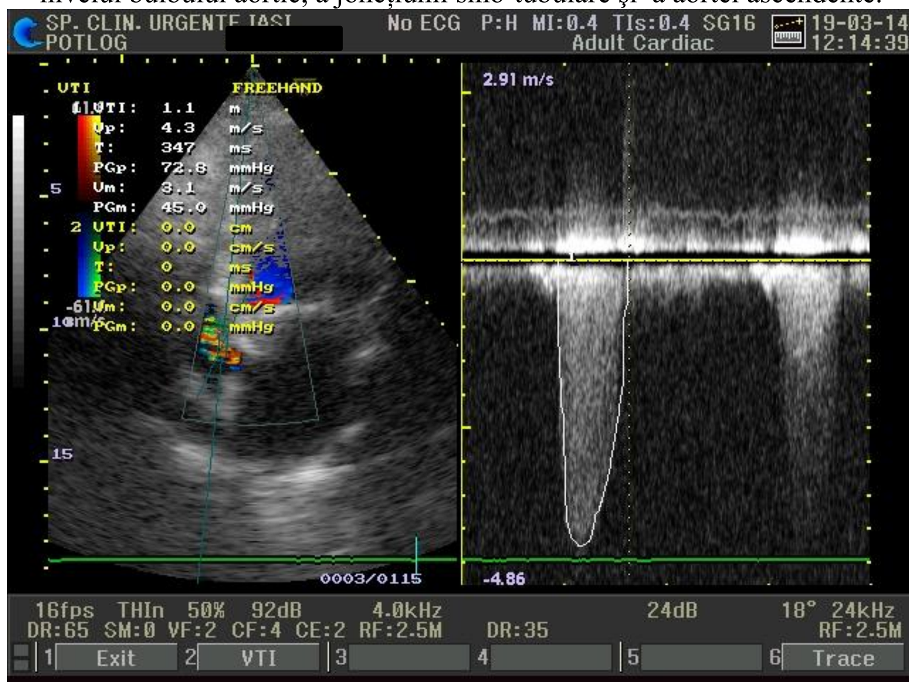


Fig. 3. ETT secțiune parasternală 4 camere, examenul Doppler continuu care permite calculul velocității maxime şi a gradientului mediu transvalvular.

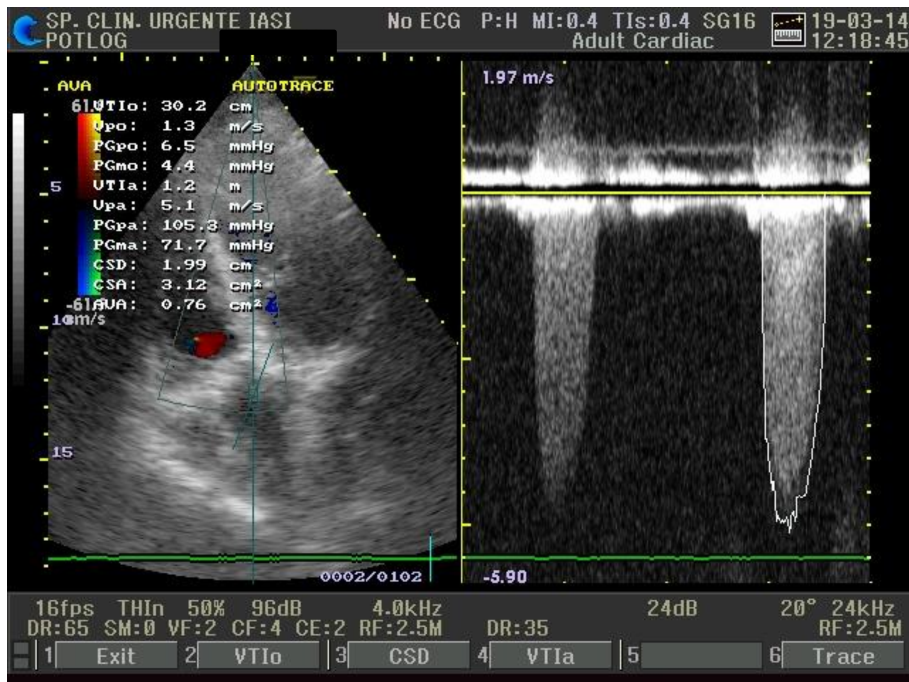


Fig. 4. ETT secțiune parasternală 4 camere, examenul Doppler continuu care permite calculul, prin ecuația de continuitate, a ariei valvei aortice.

Cateterismul cardiac şi angiografia. Cateterismul cardiac este recomandat la pacienții cu stenoză aortică la care ecocardiografia nu a fost concludentă sau în acele situații în care există discrepanță între datele clinice şi cele ecocardiografice.

Coronarografia este necesarăpentru aprecierea riscului şi stabilirea indicației de revascularizare miocardicăla pacienții cu stenoză aortică care sunt barbați peste 40 de ani sau femei în postmenopauză, au mai mult de un factor de risc cardiovascular, au angină pectorală sau teste noninvazive modificate, au istoric de boală coronariană, au disfuncție sistolică de ventricul stâng.

Tomografia computerizată. Computertomografia multislice este o metodă de investigație noninvazivă, mai nouă, care nu a intrat încă în practica curentă, folosită tot mai mult în ultimul timp în evaluarea pacientului cu stenoză aortică la care este recomandată implantarea percutană a valvei aortice. Prin această metodă se poate vizualiza cu mare exactitate anatomia rădăcinei aortice, a orificiului aortic precum şi cea a ostiilor arterelor coronare.

Rezonanța magnetică nucleară. Este o investigație care nu a intrat în practica curentă, fiind folosită în cercetare, care permite evaluarea severității stenozei aortice, a aortei ascendente şi ventriculului stâng, care poate oferi şi informații hemodinamice.

c. Sinteza diagnosticului. Prezența unui suflu sistolic de ejecție în aria de ascultație a aortei de tip crescendo-descrescendo, ce apare imediat după zgomotul I şi se termină înainte de zgomotul II, constituie unul dintre principalele elemente clinice de diagnostic pentru stenoza aortică şi trebuie să orienteze pacientul către ecocardiografie pentru confirmarea diagnosticului. De asemenea, prezența manifestărilor clinice de insuficiență cardiacă a cărei etiologie este neclară trebuie să orienteze pacientul către ecocardiografie pentru excluderea unei stenoze aortice strânse ca şi cauză a insuficienței cardiace.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică. Odată stabilit diagnosticul de stenoză aortică este importantă educarea pacientului în ceea ce priveşte evoluția naturală a bolii. Pacienții asimptomatici până în momentul diagnosticării, trebuie instruiți să se prezinte la medic imediat la apariția primului simptom. La pacienții asimptomatici, activitatea fizică este permisă, trebuie evitată doar practicarea sporturilor competiționale, în timp ce la pacienții cu stenoză aortică strânsă, efortul fizic intens trebuie evitat.

b. Farmacologică. La pacienții asimptomatici cu stenoză aortică tratamentul farmacologic vizează corectarea factorilor de risc cardiovasculari. Se va trata dislipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, conform ghidurilor în vigoare. Pentru tratarea hipertensiunii arteriale pot fi utilizate toate clasele de antihipertensive, dar cu prudență pentru a evita hipotensiunea arterială. De asemenea, se recomandă prudență în utilizarea vasodilatatoriilor la pacienții cu stenoză aortică strânsă simptomatică. Se recomandă tratarea cât mai promptă a tulburărilor de ritm supraventricular (fibrilație atrială, flutter atrial) care survin la pacienții cu stenoză aortică strânsă, ca urmare a scăderii debitului cardiac şi apariției hipotensiunii arteriale severe pe care le produce, prin pierderea sistolei atriale.

c. Intervențională

Valvuloplastia percutană cu balon este o metodă terapeutică prin care se încearcă reducerea severității stenozei aortice prin umflarea unui balon în interiorul orificiului aortic. Această metodă de tratament este utilizată la pacien-

ții cu risc operator mare ca o etapă intermediară până la intervenția de înlocuire valvulară sau la cei cu stenoză aortică strânsă care necesită chirurgie noncardiacă în urgență. Această metodă terapeutică este grevată de o serie de complicații acute imediat postoperator precum şi de o rată mare de restenoză valvulară.

Implantarea percutană a valvei aortice este o metodă de tratament intrată recent în practică (în 2002 s-a efectuat prima implantare percutană). Este utilizată la pacienții cu risc operator mare sau la cei care au contraindicații pentru intervenția chirurgicală de valvuloplastie şi constă în implantarea percutană a valvei aortice folosind abordul femural retrograd sau abordul anterograd transapical.

d. Chirurgicală. Pacienții cu stenoză aortică care beneficiază de intevenție chirurgicală de înlocuire valvulară, conform ghidului european, sunt:

- pacienții simptomatici cu stenoză aortică strânsă,
- pacienții cu stenoză aortică strânsă sau medie care sunt supuşi unei intervenții de by-pass aortocoronarian sau unei intervenții pe aorta ascendentă sau unei intervenții de înlocuire a altei valve,
- pacienții asimptomatici cu stenoză aortică strânsă care au testul de efort pozitiv,
- pacienții asimptomatici cu stenoză aortică strânsă la care apare scăderea tensiunii arteriale la testul de efort față de repaus,
- pacienții asimptomatici cu stenoză aortică strânsă la care apar aritmii ventriculare complexe la testul de efort,
- pacienții asimptomatici cu stenoză aortică strânsă care au hipertrofie ventriculară stângă importantă (>15mm) care nu poate fi explicată de existența hipertensiunii arteriale,
- pacienții cu stenoză aortică cu gradient scăzut (<40mmHg) şi disfuncție de ventricul stâng, fără rezervă contractilă.

Protezarea valvulară este recomandată tuturor pacienților cu stenoză aortică care sunt simptomatici, indiferent de severitatea simptomelor.

La pacienții asimptomatici cu stenoză aortică, protezarea valvulară este recomandată doar în următoarele situații:

- pacienți cu valve aortice calcificate la care se constată o creştere a velocității maxime transaortice de peste 0,3m/s/an,

- pacienți cu disfuncție sistolică de ventricul stâng (scăderea fracției de ejecție sub 50%) secundară stenozei aortice severe,
- pacienți cu test de efort pozitiv,
- pacienți care au nevoie de bypass aortocoronarian,
- pacienți care au nevoie de intervenție chirurgicală pe aorta ascendentă,
- pacienți care au nevoie de valvuloplastia altei valve.

PROGNOSTIC

Stenoza aortică devine simptomatică după o lungă perioadă de evoluție. Atât rata de progresie a bolii cât şi durata stadiului asimptomatic au mare variabilitate de la un pacient la altul şi depind de o serie de factori, cum ar fi: prezența factorilor de risc cardiovasculari (vârstă înaintată, fumat, dislipidemie, obezitate, hipertensiune arterială, sindrom metabolic, boală renală cronică, calcificări de inel mitral), răspunsul anormal al tensiunii arteriale şi prezența subdenivelării segmentului ST la testul de efort.

Există o serie de parametri ecocardiografici care sunt considerați predictori importanți ai evoluției stenozei aortice spre instalarea simptomatologiei:

- velocitatea transvalvulară peste 4 m/s,
- creşterea gradientului mediu la efort cu peste 18 mmHg,
- calcificarea severă şi extensivă a valvei aortic,
- fracția de ejecție a VS.

Odată cu instalarea simptomatologiei prognosticul pacienților cu stenoză aortică strânsă devine nefavorabil. Supraviețuirea medie a acestor pacienți este între 1-5 ani de la instalarea simptomelor, ştiut fiind faptul că din momentul apariției anginei speranța de viață este de 5 ani, la cei cu sincopă 3ani, iar la cei cu manifestări de insuficiență cardiacă speranța de viață scade la aproximativ 1 an.

MESAJE FINALE

• Stenoza aortică este în prezent valvulopatia care apare cel mai frecvent la adult şi reprezintă a treia boală cardiovasculară ca frecvență în Europa, după hipertensiunea arterială şi boala ischemică cardiacă. Cea mai frecventă etiologie a stenozei aortice în prezent este cea degenerativă.

• Stenoza aortică este o lungă perioadă de timp asimptomatică, dar din momentul instalării simptomelor supraviețuirea pacienților este de 1-5 ani.

• Prezența suflului de ejecție în aria de ascultație a aortei, de tip crescendo-descrescendo, ce apare imediat după zgomotul I şi se termină înainte de zgomotul II reprezintă principalul semn clinic care trebuie să ridice suspiciunea de stenoza aortică şi să orienteze pacientul către ecocardiografie pentru confirmarea diagnosticului.

• La orice pacient la care etiologia manifestărilor clinice de insuficiență cardiacă este neclară este obligatorie efectuarea ecocardiografiei pentru excluderea unei stenoze aortice strânse ca şi cauză a insuficienței cardiace.

• În lipsa intervenției chirurgicale de înlocuire valvulară prognosticul pacienților cu stenoză aortică strânsă este rezervat.

II. REGURGITAREA AORTICĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Regurgitarea aortică este o valvulopatie a cordului stâng, etiologiacea mai frecventă fiind reprezentatăde boala aterosclerotică, care afectează valvele aortice precum şi aorta ascendentă. Regurgitarea aortică poate să fie acută sau cronică.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Definiție. Regurgitarea aortică este o valvulopatie caracterizată prin închiderea incompletă a valvelor aortice ce va determina refluxul de sânge, în timpul diastolei, din aortă în ventriculul stâng.

Etiologie. Etiologia regurgitării aortice este reprezentată de:
- boala aterosclerotică care afectează atât valvele aortice cât şi aorta ascendentă,
- anomaliile congenitale ale valvei aortice (bicuspidia aortei),
- endocardita infecțioasă cu distrucția valvei aortice,
- reumatismul articular acut,
- cauzelemai rare (traumatisme toracice, spondilită ankilopoetică, sifilis, colagenoze, sindrom antifosfolipidic, sindrom Marfan, etc.).

Clasificare. Regurgitarea aortică poate fi acută sau cronică. Regurgitarea aortică cronică poate fi determinată de oricare dintre cauzele enumerate mai sus care determină în timp dilatarea adaptativă progresivă a ventriculului stâng, aşa explicându-se faptul că o lungă perioadă de timp pacienții sunt asimptomatici. Cauzele cele mai frecvente de regurgitare aortică acută sunt reprezentate de

disecția de aortă şi endocardita infecțioasă. Printre cauzele mai rare de regurgitare aortică acută menționăm: traumatismele toracice ce interesează aorta ascendentă sau unele complicații ale procedurilor minim invazive cum sunt valvuloplastia percutană a valvei aortice sau dilatarea percutană a coarctației de aortă.

PATOGENIE

În regurgitarea aortică, ventriculul stâng este suprasolicitat prin volum: ejectează în aortă volumul primit din AS plus volumul regurgitat din aortă, pe care l-a primit în diastola precedentă. Principalele mecanisme compensatorii în regurgitarea aortică sunt reprezentate de creşterea volumului telediastolic al ventriculului stâng, dilatarea ventriculului stâng şi hipertrofierea pereților ventriculului stâng. Modificările fiziopatologice depind de tipul regurgitării aortice, dacă este cronică sau acută, precum şi de volumul de sânge regurgitant, care depinde la rândul lui de mărimea orificiului aortic, frecvența cardiacă, rezistența vasculară periferică, presiunea diastolică a ventriculului stâng.

În regurgitarea aortică acută ventriculul stâng nu are timpul necesar să se adapteze la supraîncărcarea de volum prin dilatare şi atunci se va produce o creştere rapidă a presiunii diastolice a acestuia care va determina creşterea presiunii la nivelul patului vascular pulmonar cu apariția edemului pulmonar acut. În aceste condiții debitul cardiac scade iar tahicardia reprezintă un mecanism compensator şi nu trebuie combătută. Consecințele hemodinamice sunt mult mai rapide şi mai evidente la pacienții la care regurgitarea aortică acută apare în condițiile preexistenței unei hipertrofii ventriculare stângi secundare hipertensiunii arteriale sau unei stenoze aortice asociate. În această situație, cavitatea ventriculului stâng este mică, ventriculul stâng este necompliant şi creşterea importantă a presiunii telediastolice a acestuia va conduce la scăderea presiunii de perfuzie coronariană cu apariția ischemiei miocardice. Angina pectorală în insuficiența aortică apare ca urmare a consecințelor funcționale şi structurale ale hipertrofiei ventriculare stângi (expuse la stenoza aortică) la care de adaugă în plus efectul de scădere a perfuziei coronare indus de prăbuşirea tensiunii diastolice aortice – hipertensiune divergentă (cordul şi VS în special este singurul organ irigat preponderent în diastolă).

În cazul regurgitării aortice cronice ventriculul stâng are timp să se adapteze la creşterea de volum prin dilatație şi hipertrofie, menținând în limite

normale stresul parietal ventricular modificat prin creşterea volumului şi a presiunii intraventriculare. Funcția sistolică a ventriculului stâng se menține în limite normale mult timp. În momentul în care funcția sistolică a ventriculului stâng începe să scadă, creşte volumul telediastolic al ventriculului stâng şi în consecință scade debitul sistolic şi fracția de ejecție. La pacienții cu regurgitare aortică cronică fracția de ejecție la efort depinde de doi factori: starea funcțională a miocardului în repaus şi modificarea rezistenței vasculare periferice.

DIAGNOSTIC

a. Clinic. Pacienții cu regurgitare aortică cronică pot rămâne mult timp asimptomatici. **Simptomele** frecvent întâlnite la pacienții cu regurgitare aortică sunt:

- dispneea, care poate fi inițial de efort pentru ca ulterior să apară astmul cardiac sau ortopneea; se asociază frecvent cu astenie, fatigabilitate;
- angina pectorală de efort sau de repaus sau angina nocturnă care este însoțită de transpirații, diaforeză, ca urmare a bradicardiei severe ce induce scăderea importantă a presiunii arteriale diastolice şi care apare cel mai adesea la pacienții vârstnici sau la cei cu aortită sifilitică;
- durerile abdominale, care sunt consecința ischemiei splahnice;
- palpitațiile la efort mic sunt consecința tahicardiei sau tahiaritmiilor.

Semnele clinice în regurgitarea aortică depind de tipul regurgitării, dacă este acută sau cronică, precum şi de severitatea regurgitării.

Semnele palpatorii sunt semnele periferice prin care se apreciază severitatea regurgitării aortice şi reflectă creşterea presiunii pulsului la pacientul cu regurgitare aortică cronică.

Se constată prezența şocului apexian care este hiperdinamic, se palpează pe o suprafață mare, este deplasat în jos şi în afară, aşa numitul şoc în dom, care apare în regurgitările severe.

Semnele de hipersfigmie arterială clasice sunt prezente în regurgitările aortice cronice severe şi sunt determinate de creşterea tensiunii arteriale sistolice, scăderea tensiunii arteriale diastolice, creşterea tensiunii arteriale diferențiale sau a presiunii de puls. Sunt reprezentate de:

- semnul Musset care reprezintă pulsația capului cu fiecare bătaie cardiacă,
- semnul Muller ce reprezintă pulsația sistolică a luetei,
- semnul Quincke reprezintă pulsația capilarelor,

Palparea pulsului arterialla artera brahială şi femurală, la pacienții cu regurgitare aortică, evidențiază un puls abrupt, rapid, cu colaps rapid numit puls Corrigan sau o dublă pulsație în sistolă, ceea ce se numeşte puls bisferiens.

Semnele stetacustice prezente la nivelul cordului:

- zgomotul I diminuat ca urmare a închiderii precoce a valvelor mitrale în diastolă,

- zgomotul II normal sau diminuat, dacă valvele se calcifică şi devin imobile,

- zgomotul III prezent semnifică creşterea volumului şi a presiunii telediastolice a ventriculului stâng,

- suflul diastolic de regurgitare aortică este un suflu de tip descrescendo, "dulce şi aspirativ", de intensitate înaltă, ce se ascultă pe marginea stângă a sternului în spațiul III-IV, ce începe imediat după zgomotul II. În regurgitările aortice uşoare se ascultă mai bine aşezând pacientul în şezut, cu toracele aplecat înainte, sau în ortostatism, sau în decubit lateral stâng,

- suflul mezo-telediastolic cunoscut şi sub denumirea de uruitura Austin-Flint se ascultă în regurgitările aortice severe şi este produs de o stenoză mitrală relativă ce apare ca urmare a închiderii parțiale a orificiului mitral prin creşterea presiunii diastolice cât şi prin jetul diastolic din aortă care închide parțial valva mitrală anterioară,

- suflul sistolic din focarul aortic este produs de debitul sistolic crescut ce trece prin orificiul aortic şi este numit suflu sistolic de însoțire,

- semnul Traube reprezintă zgomote sistolice şi diastolice puternice care se ascultă la nivelul arterelor femurale,

- semnul Duroziez reprezintă perceperea unui suflu sistolic la ascultația arterei femurale în timpul comprimării ei proximale şi a unui suflu diastolic în timpul comprimării ei distale.

La pacienții cu regurgitare aortică acută lipsesc marea majoritate a semnelor clinice întâlnite în regurgitarea aortică cronică ceea ce determină de multe ori subaprecierea severității regurgitării sau chiar omiterea diagnosticului.

b. Explorări paraclinice

Electrocardiograma. Modificările electrocardiografice care se întâlnesc la pacienții cu regurgitare aortică severă sunt reprezentate de hipertrofia ventriculară stângă prin supraîncărcare de volum a ventriculului stâng, care nu se corelează cu severitatea regurgitării aortice. Sunt prezente unde Q ample în

DI, aVL, V3-V6, unde T înalte pozitive în derivațiile precordiale stângi, care în evoluție devin negative. Modificările ECG nu se corelează cu severitatea regurgitării sau cu gradul hipertrofiei ventriculare stângi.

Poate să apară fibrilația atrială, mai ales la pacienții care asociază şi o valvulopatie mitrală, precum şi aritmiile ventriculare. Tulburările de conducere intraventriculară (blocurile de ramură stângă sau de ramură dreaptă), precum şi tulburările de conducere atrioventriculară se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu spondilită ankilopoetică.

Radiografia toracică. Modificările radiologice sunt strâns legate de durata şi severitatea regurgitării aortice. Astfel, în regurgitarea aortică acută ventriculul stâng poate să nu fie dilatat, în timp ce în reurgitarea aortică cronică şi severă ventriculul stâng este mult dilatat determinând bombarea şi alungirea arcului inferior stâng şi cardiomegalie. Se poate observa şi dilatare atrială stângă la pacienții la care se asociază boală mitrală. Dilatarea aortei ascendente se observă frecvent la pacienții care au asociată stenoză aortică. Prezența dilatării importante a aortei ascendente de tip anevrismal se întâlneşte în sindromul Marfan, în sifilis sau ectazia anuloaortică.

Ecocardiografia. În regurgitarea aortică, ecocardiografia ajută la precizarea diagnosticului (fig. 5), la stabilirea etiologiei regurgitării aortice, la evaluarea aortei ascendente şi a severității regurgitării (fig. 6).

Tabelul III. Ecografia transtoracică în regurgitarea aortică

Ecocardiografia bidimensională transtoracică (ETT) apreciază: - aspectul valvei aortice, - dimensiunile aortei la inel, la nivelul sinusului Valsalva şi a joncțiunii sinotubulare, - dimensiunile aortei ascendente, - dimensiunile ventriculului stâng (diametrul telesistolic şi telediastolic al VS), - fracția de scurtare, fracția de ejecție. **Ecocardiografia doppler color** este metoda care estimează cu precizie severitatea regurgitării pe seama: - jetului de regurgitare sau a ariei acestuia sau - dimensiunilor orificiului de regurgitare.

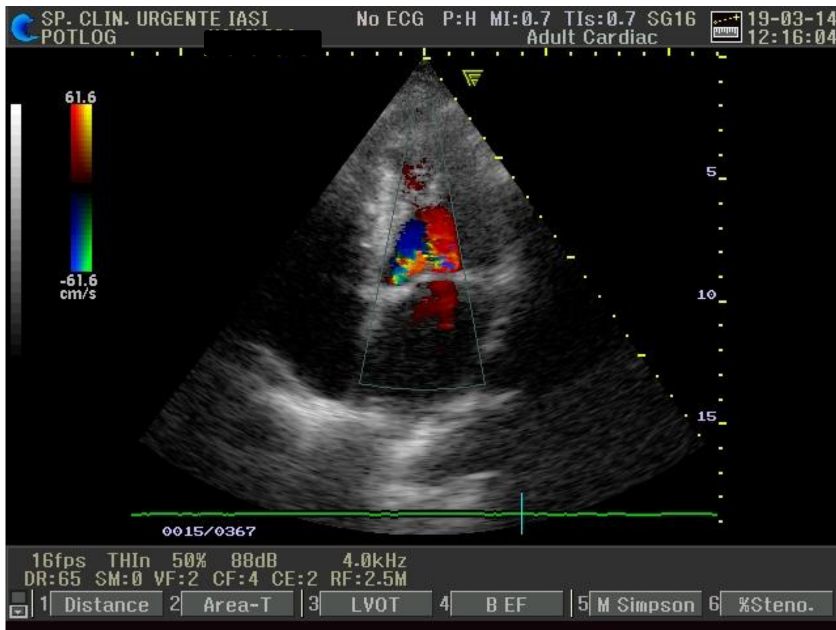


Fig. 5. ETT secțiune apicală 4 camere. Examenul Doppler color evidențiază jet turbulent de regurgitare aortică gr. II (nu depăşeşte valva mitrală anterioară)

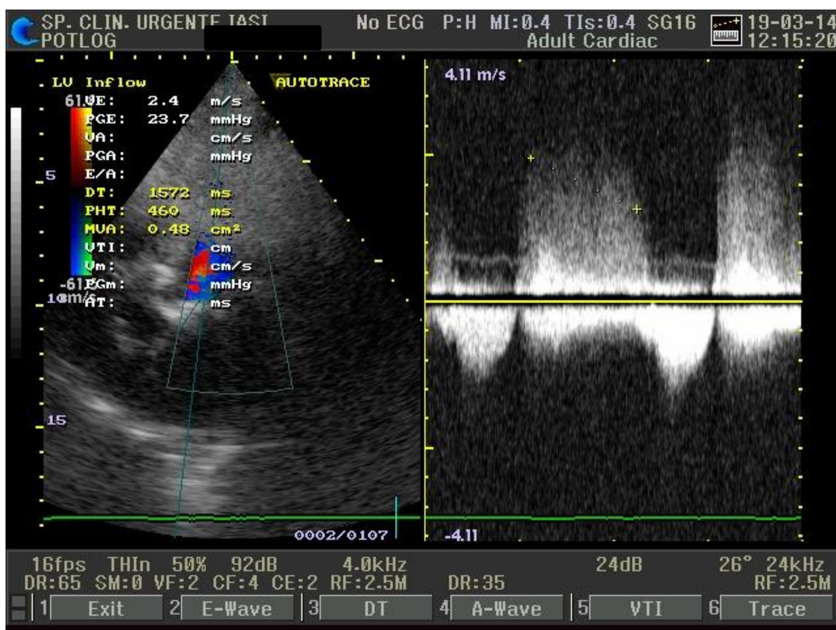


Fig. 6. ETT secțiune apicală 4 camere. Examenul Doppler continuu evidențiază anvelopa regurgitării aortice, cu măsurătoarea pressure half time (PHT) pentru cuantificarea severității.

Cateterismul cardiac şi angiografia. În prezent, cateterismul cardiac este foarte rar indicat la pacientul cu regurgitare aortică, ecocardiografia oferind o multitudine de informații legate de statusul hemodinamic şi severitatea regurgitării.

Coronarografia rămâne a fi utilizată pentru aprecierea riscului şi stabilirea indicației de revascularizare miocardică, la pacienții cu regurgitare aortică care sunt barbați peste 40 de ani sau femei în postmenopauză, au mai mult de un factor de risc cardiovascular, au angină pectorală sau teste noninvazive modificate, au istoric de boală coronariană, au disfuncție sistolică de ventricul stâng.

Aortografia supravalvulară este o metodă subiectivă care permite aprecierea severității regurgitării prin estimarea vizuală a cantității de substanță de contrast care intră în ventriculul stâng după injectarea în aortă. Este o metodă care se corelează slab cu volumul regurgitant, mai ales la pacienții care au un ventricul stâng foarte mult dilatat.

Angiografia cu radionuclizi. Este o investigație folosită doar la acei pacienți la care ecocardiografia nu a putut furniza informații precise ca urmare a unei ferestre ecografice dificile sau atunci când există neconcordanță între clinică şi aspectul ecocardiografic. Este o explorare utilă la pacienții asimptomatici cu regurgitare aortică importantă pentru evaluarea funcției VS la efort.

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară şi tomografie computerizată. Sunt investigații utilizate în explorarea pacienților cu boli ale radacinei aortei, cu bicuspidie aortică sau sindrom Marfan.

c. Sinteza diagnosticului. Prezența unui suflu diastolic parasternal stâng în spațiul III-IV, de tip descrescendo, "dulce şi aspirativ", ce începe imediat după zgomotul II şi care se asociază cu un şoc apexian hiperdinamic, deplasat lateral şi în jos şi cu semne periferice de hipersfigmie sugerează regurgitare aortică şi trebuie să orienteze pacientul către efectuarea unei ecocardiografii. Frecvent regurgitarea aortică se asociază cu dilatarea aortei ascendente.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică. Nu există recomandări speciale privind regimul de viață şi restricțiile efortului fizic la pacientul cu regurgitare aortică.

b. Farmacologică. Tratamentul farmacologic în regurgitarea aortică depinde dacă regurgitarea este acută sau cronică.

În regurgitarea aortică severă acută tratamentul este cel chirurgical în urgență. Tratamentul farmacologic în această situație este necesar pentru a reduce presiunea de umplere a ventriculului stîng şi a încerca creşterea debitului anterograd. Pentru atingerea acestui deziderat sunt utilizate două categorii de agenți: vasodilatatoriile cu acțiune rapidă, de tipul nitroprusiatului de sodiu şi agenții inotropi pozitivi, dopamina şi dobutamina. La această categorie de pacienți sunt contraindicate betablocantele deoarece combat tahicardia care este un mecanism compensator la pacienții cu regurgitare aortică acută severă. La pacienții cu regurgitare aortică acută uşoară sau medie nu este necesar tratamentul farmacologic.

La pacienții cu regurgitare aortică severă cronică care asociază şi hipertensiune arterială este indicat tratamentul farmacologic cu vasodilatatorii de tipul inhibitorilor enzimei de conversie sau blocanților de calciu, numai la pacienții simptomatici, cu scopul de reducere a postsarcinii şi de îmbunătățire a funcției VS. Nu trebuie scăzută prea mult tensiunea arterială diastolică deoarece aceasta va determina scaderea presiunii de perfuzie coronariană.

La pacienții cu regurgitare aortică din sindromul Marfan se pot utiliza betablocantele atât preoperator cât şi postoperator pentru reducerea progresiei dilatării aortei, cu mai multă precauție la cei cu regurgitare aortică severă la care prelungirea diastolei poate creşte volumul de sânge regurgitant.

c. Chirurgicală. Tratamentul chirurgical în regurgitarea aortică este indicat de urgență în situația existenței unei regurgitări aortice severe acute, simptomatice, care cel mai frecvent este secundară unui traumatism toracic, unei disecții de aortă sau a unei endocardite infecțioase.

Indicațiile tratamentului chirurgical în regurgitarea aortică, după cum arată ghidurile în vigoare, sunt următoarele:

- pacienții cu regurgitare aortică severă simptomatici (care au angină, manifestări de insuficiență cardiacă),
- pacienții cu regurgitare aortică severă asimptomatici care au fracție de ejecție sub 50%,

- pacienții cu regurgitare aortică severă asimptomatici care au fracție de ejecție peste 50% dar au dilatare severă a ventriculului stâng (diametrul telediastolic VS peste 70 mm, diametrul telesistolic VS peste 50 mm),
- pacienții cu regurgitare aortică severă care necesită intervenție de by-pass aortocoronarian, sau intervenție pe aorta scendentă sau chirurgie valvulară a altei valve,
- pacienții cu regurgitare aortică indiferent de severitatea regurgitării care au dilatare de rădăcină aortică peste 45mm în sindromul Marfan, peste 50 mm în bicuspidia aortică, peste 55 mm la alte categorii de pacienți.

Mortalitatea operatorie este de aproximativ 1-4% la pacienții asimptomatici la care se practică doar înlocuire de valvă, dar creşte până la 3-7% în situația în care se efectuează concomitent chirurgia aortei ascendente sau revascularizare miocardică.

PROGNOSTIC

Evoluția regurgitării aortice cronice depinde de severitatea leziunii, de asocierea cu patologia aortei ascendente, de modalitatea de răspuns a ventriculului stâng la supraîncărcarea de volum şi presiune. Pacienții cu regurgitare aortică cronică severă au un prognostic nefavorabil dacă asociază comorbidități, dacă au disfuncție severă de ventricul stâng şi fracție de ejecție sub 50%, dacă asociază fibrilație atrială, dacă au o dilatare semnificativă a aortei ascendente. Pacienții cu regurgitare aortică cronică moderată au un prognostic mai bun.

Pacienții cu regurgitare aortică acută severă au un prognostic nefavorabil în absența intervenției chirurgicale şi trebuiesc operați chiar în prezența instabilității hemodinamice.

Pacienții cu regurgitare aortică şi sindrom Marfan au o rată mare de mortalitate când diametrul aortei atinge 60 mm. De asemenea, pacienții cu bicuspidie aortică care au asociată si dilatarea aortei ascendente au o rată crescută a mortalității prin complicațiile care apar.

MESAJE FINALE

• Regurgitarea aortică este o valvulopatie a cordului stâng, de cauză degenerativă, cel mai frecvent, care poate fi acută sau cronică.Suspiciunea de regurgitare aortică este ridicată de depistarea unui suflu diastolic parasternal stâng în spațiul III-IV, de tip descrescendo, "dulce şi aspirativ", ce începe imediat

după zgomotul II şi care se asociază cu un şoc apexian hiperdinamic, deplasat lateral şi în jos şi cu semne periferice de hipersfigmie.Confirmarea diagnosticului este adusă de ecocardiografia transtoracică.

• Prognosticul pacienților cu regurgitare aortică depinde de tipul leziunii, de severitatea leziunii, de asocierea cu dilatarea rădăcinei aortice, de răspunsul ventriculului stâng la suprasarcina de volum.

BIBLIOGRAFIE

1. Braunwald's Heart Disease: A tetbook of cardiovascular medicine, single volume, 9th edition, Elsevier Saunders, 2012.
2. Georgescu G., Arsenescu C. Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore. Iaşi, Editura Polirom, 2001.
3. Gherasim L. (sub redacția). Medicină internă, vol. II, Bucureşti, Editura Medicală, 1996.
4. Ginghină C. (sub redacția). Mic tratat de cardiologie. Bucureşti, Editura Academiei Române, 2010.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine, vol. 2, 18th edition, McGraw-Hill Professional, 2011.
6. Vahanian A., Alfieri O. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart Journal 2012. 33: 2451-2496.

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Endocardita infecțioasă (EI) rămâne o patologie cardiacă severă asociată cu un prognostic nefavorabil şi o mortalitate ridicată în ciuda progreselor diagnostice şi terapeutice din ultimii ani.

Incidența EI variază de la țară la țară, fiind estimată între 1,7-6,2 cazuri /100.000 persoane/an. Boala are o preponderență masculină cu un raport între sexe de 2:1 şi o incidență în creştere o dată cu vârsta.

Profilul epidemiologic al EI s-a schimbat de-a lungul anilor o dată cu apariția unor noi factori favorizanți: creşterea numărului bolilor valvulare degenerative, a numărului protezelor valvulare, a consumului de droguri intravenoase sau a utilizării procedurilor invazive cu risc de bacteriemie.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Endocardita infecțioasă este caracterizată de colonizarea şi invazia endocardului de către un microorganism patogen cu apariția de vegetații - mase friabile, amorfe alcătuite din plachete, fibrină, microorganisme şi celule inflamatorii. Cel mai frecvent leziunile apar la nivelul endocardului valvular dar pot fi localizate şi la nivelul unui defect septal, al cordajelor tendinoase sau la nivelul endocardului mural.

Clasificarea actuală a EI are drept criterii localizarea infecției, statusul valvular în momentul apariției EI, prezența materialelor intracardiace, modul de contaminare, activitatea bolii şi recurența acesteia.

Tabelul I. Clasificarea EI

Clasificarea EI	
În funcție de localizarea infecției şi de prezența sau absența materialelor intracardiace	**În funcție de modalitatea de apariție**
• EI pe valvă nativă a cordului stâng • EI pe proteză valvulară a cordului stâng: - precoce: < 1 an după chirurgia valvei - tardivă: > 1 an după chirurgia valvei • EI pe cord drept • EI asociată dispozitivelor intracardiace (pacemaker, defibrilator implantabil)	• EI legată de îngrijirea medicală a pacientului: - nozocomială: EI apărută la un pacient spitalizat > 48 ore anterior instalării semnelor şi simptomelor bolii - non - nozocomială: semne şi/sau simptome de EI apărute <48 ore de la internarea pacientului care: 1. a primit îngrijiri medicale la domiciliu: terapie intravenoasă, hemodializă sau chimioterapie intravenoasă < 30 de zile înaintea apariției EI 2. a fost spitalizat într-o unitate de urgență cu < 90 de zile înaintea debutului EI, sau 3. este rezident într-un azil sau unitate de îngrijire pe termen lung. • EI dobândită în comunitate • EI asociată consumului de droguri i.v.

EI activă se defineşte drept EI cu febră persistentă şi hemoculturi pozitive, EI cu morfologie inflamatorie activă obiectivată intraoperator, EI la pacientul aflat încă sub tratament antibiotic sau EI cu histopatologie evidentă de EI activă.

EI recurentă se prezintă sub 2 forme: **recădere** (repetarea episodului de EI cauzată de acelaşi microorganism la mai puțin de 6 luni de la episodul inițial) şi **reinfecție** (infecția cu un microorganism diferit sau repetarea episodului de EI cu acelaşi microorganism la mai mult de 6 luni de la episodul inițial).

Această clasificare a înlocuit-o pe cea clasică în care EI era c1asificată în **acută** - în general pe valve indemne, produsă de germeni cu virulență mare

cu evoluție clinică rapidă cu distrucție valvulară, infecții metastatice şi deces - şi **subacută** - cu evoluție lentă, în general produsă de specii cu virulență scăzută care apare pe valve afectate.

Etiologia EI este dominată de agenți bacterieni în apariția EI putând fi însă implicate şi alte microrganisme: fungi, chlamidii, ricketsii, etc. Microorganismele implicate în apariția EI la adult sunt reprezentate de specii de streptococi, stafilococi, enterococi, bacterii din grupul HACEK. În contextul epidemiologic general, se remarcă o tendință de creştere a etiologiei stafilocice cu scăderea etiologiei streptococice a EI.

Streptococii au fost mulți ani principala cauză de endocardită bacteriană. **Streptococii viridans** (alfahemolitici sau streptococi orali) constituie peste 75% din totalul streptococilor şi reprezintă un grup heterogen de germeni localizați la nivelul orofaringelui, în general sensibili la penicilină. Speciile incluse în acest grup sunt: *S. sanguis, S. mitis, S. salivarius, S. mutans* şi *Gemella morbillorum.* Ei sunt sunt cel mai adesea implicați în EI cu poartă de intrare ORL sau dentară.

Streptococii de grup D, (*Streptococcus bovis/ Streptococcus Equinus)* sunt germeni comensali ai tractului gastrointestinal. **Enterococii** aparțin tot grupului D Lacefield, cele mai frecvente specii implicate în apariția El fiind *E. faecalis* şi *E. faecium.* EI cu aceste specii apare în general la vârstnici, având poartă de intrare digestivă sau urinară.

Stafilococii sunt o etiologie a EI în creştere, depăşind în acest moment numărul EI produse de streptococi. Stafilococii se subclasifică în specii coagulazo-pozitive (*S. aureus)* şi coagulazo-negative (*S. epidermidis*). Stafilococii determină forme grave, emboligene. Sunt frecvent prezenți în endocarditele tricuspide la toxicomani sau la purtătorii de catetere centrale infectate, având în general poartă de intrare cutanată.

Bacili gram negativi determină forme acute de EI cu prognostic negativ şi distrucții tisulare masive. Poarta de intrare este digestivă, urinară sau nozocomială (pe cateter), aceşti germeni fiind frecvent rezistenți la antibiotice.

Endocarditele cu hemoculturi negative pot avea ca etiologie forme bacteriene a căror evoluție a fost modificată de tratamentul antibiotic anterior diagnosticului, germeni atipici şi/sau intracelulari precum *Coxiella burnetii*, chlamidii, *Brucella*, micoplasme, *Bartonella (quintana* şi *henselae*), germeni

din grupul HACEK (*Haemofilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*) sau, mai rar, origine fungică (*Candida, Aspergillus*).

PATOGENIE

Procesul fiziopatologic din EI presupune 3 mecanisme principale: bacteriemie, aderența microorganismelor şi invazia endocardului.

Bacteriemia poate fi spontană (periaj, masticație) sau iatrogenă (proceduri medicale). Cel mai frecvent bacteriemia are origine dentară/gingivală dar poate fi determinată şi de infecții extracardiace (pneumonie, pielonefrită, etc). Manevrele invazive în sfera ORL, gastroenterologică, ginecologică sau urologică au potențiale variabile de inducere a bacteriemiei, dar mai reduse decât extracțiile dentare. Pentru apariția bolii este necesar atât un inocul bacterian suficient cât şi prezența anumitor factori de virulență ai microorganismului, întrucât, în majoritatea cazurilor, bacteriile pătrunse în torentul sanguin sunt neutralizate de diferite sisteme de imunitate înainte de a adera la nidusul endocardic.

Aderența microorganismelor este facilitată de leziunea endotelială, localizată cel mai frecvent la nivelul zonelor de impact ale jeturilor sanguine. Vegetațiile apar de obicei pe versantul cu presiune joasă: pe versantul atrial în regurgitările atrioventriculare, pe versantul ventricular în regurgitările valvelor semilunare şi la nivelul ventriculului drept în defectele septale ventriculare. Formarea vegetației debutează prin aderarea trombocitelor la nivelul leziunii endoteliale cu formarea unui tromb fibrinoplachetar. Microorganismele aflate tranzitor în circulație colonizează acest tromb şi declanşează aderare şi activare monocitară suplimentară, cu creşterea progresivă a vegetației. Odată cu multiplicarea bacteriană, microorganismele sunt progresiv acoperite de straturi succesive de plachete şi fibrină, devenind astfel greu accesibile atacului neutrofilic.

Din punct de vedere fiziopatologic, vegetațiile interferă cu funcția valvelor cardiace (împiedică coaptarea, determină perforații valvulare sau rupturi de cordaje) şi determină insuficiență cardiacă. Pe de altă parte, fenomenul infecțios se poate extinde către structurile vecine (inel valvular, miocard adiacent, sistem de conducere) determinând apariția de abcese, fistule sau tulburări de conducere. În cazul EI pe proteze valvulare, extinderea infecției la nivel paravalvular poate determina dehiscența protezei prin formare de abcese.

DIAGNOSTIC

Stabilirea diagnosticului de El presupune un grad mare de suspiciune clinică, coroborarea datelor clinice şi paraclinice cu factorii şi leziunile predis-

pozante ale pacientului. Demersul diagnostic este dificil în special la pacienții cu proteze valvulare, dispozitive intracardiace sau în cazul endocarditei cu hemoculturi negative.

a. Clinc

Manifestările clinice în El sunt extrem de variate de la forme fulminante cu evoluție rapidă şi deces la forme cu evoluție insidioasă marcată în principal de simptome nespecifice precum fatigabilitate sau scădere ponderală. Tabloul clinic variază în funcție de existența unei afectări preexistente a valvei, de virulența microorganismului şi de răspunsul imun al gazdei.

Febra şi suflul cardiac nou apărut sunt semnele clinice cardinale ale bolii.

Febra este prezentă în 80-90% din cazuri dar poate lipsi la pacienții vârstnici, imunodeprimați, în cazul antibioterapiei premergătoare diagnosticului, a bolii renale cronice sau în cazul infecției cu microorganisme atipice sau mai puțin virulente. De intensitate variabilă, ea poate îmbrăca toate aspectele: ondulantă, remitentă, etc. În general dispare după 2-3 zile de tratament antibiotic, la sfârşitul celei de a 2-a săptămâni de tratament 90% dintre pacienți fiind afebrili. Prezența febrei trebuie să ridice suspiciunea de EI la pacienții purtători de material protetic intracardiac, la cei cu EI în antecedente, la bolnavii cu boli valvulare preexistente sau boli cardiace congenitale, la cei cu imunosupresie şi intervenție cauzatoare de bacteriemie. De asemenea un grad ridicat de suspiciune a EI trebuie avut în prezența asocierii febrei cu semne de insuficiență cardiacă congestivă, tulburare de conducere nou instalată, hemoculturi pozitive cu microorganisme tipice pentru EI sau serologie pozitivă pentru febră Q, fenomene imunologice sau vasculare, semne şi simptome neurologice focale sau nespecifice, embolie pulmonară sau abcese periferice de cauză necunoscută.

Suflul cardiac nou apărut de regurgitare valvulară mai ales în asociere cu prezența febrei trebuie să conducă la suspectarea unei endocardite.

Semnele periferice din EI au în general substrat imunologic sau embolic fiind reprezentate de: hemoragii în aşchie (leziuni lineare roşietice la nivelul patului unghial), noduli Osler (noduli subcutanați dureroşi, fermi la nivelul pulpei degetelor, eminenței tenare sau hipotenare), leziuni Janeway (plăci eritematoase sau hemoragice localizate la nivel palmar sau plantar), pete Roth (hemoragii retiniene cu centrul pal), splenomegalie, purpură peteşială, cutaneomucoasă (clasic la nivel subclavicular), anevrisme micotice periferice decelate la palparea traseelor arteriale (microembolii septice la nivelul vasa vasorum din peretele arterial) sau hipocratism digital.

EI poate debuta prin manifestarea clinică a unei complicații - embolie cu apariția ischemiei sau formarea de abcese sau semne de insuficiență cardiacă stângă/dreaptă sau globală.

b. Explorări paraclinice

În EI este frecvent întâlnit **sindromul inflamator nespecific** reprezentat de valori crescute ale VSH-ului, ale proteinei C reactive, leucocitoză şi anemie uşoară normocromă normocitară. Proteinuria poate sugera afectarea renală care are o etiologie multiplă în EI: mecanism imunologic, embolic, alterare hemodinamică sau nefrotoxicitatea substanțelor administrate. Pot fi identificați şi anumiți markeri imunologici.

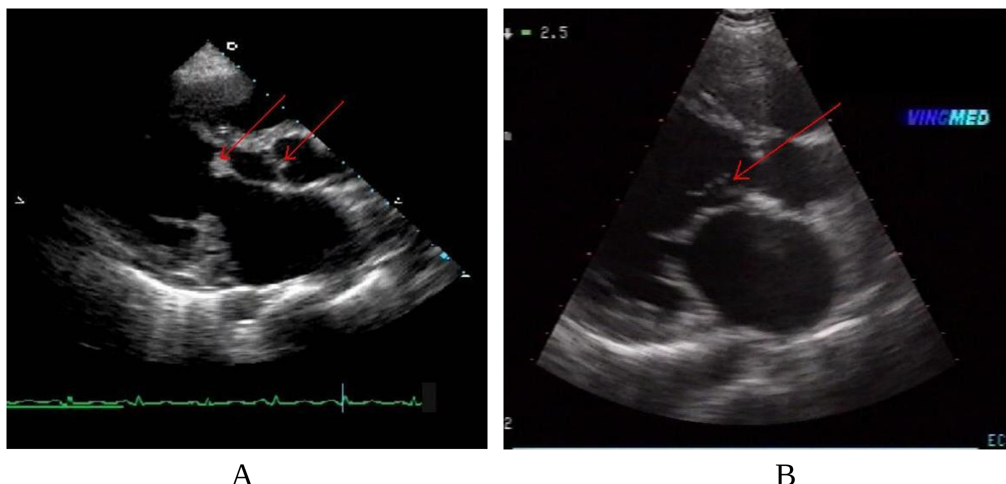
Izolarea germenului din hemoculturi este un element esențial în EI. Hemoculturile sunt pozitive în aproximativ 85% din cazurile de EI. Hemoculturile trebuie prelevate înaintea oricărei antibioterapii, atât în medii aerobe cât şi anaerobe, de preferință repetat în cursul puseelor febrile şi al frisoanelor, deşi bacteriemia este continuă în EI permițând recoltarea hemoculturilor în orice moment. Se recomandă cel puțin trei seturi de hemoculturi din vene periferice, optim la interval de cel puțin o oră. În cazul în care nu este izolat nici un germen se impun recoltări pe medii speciale (*Bartonella, Coxiella*), serologii Chlamidiae şi germeni atipici. În afara hemoculturilor, germenul implicat în etiologia EI poate fi izolat din fragmente de vegetații sau emboli obținuți în urma intervenției chirurgicale, pentru *Coxiella, Chlamydia psittaci* sau *Legionella* utilizându-se teste serologice.

Electrocardiograma (ECG) seriată poate identifica apariția unor tulburări de conducere (expresie a unui abces septal), aritmii ventriculare (afectarea miocardului), infarct miocardic acut (prin embolie coronariană) sau modificări specific pericarditei (determinate de extensia infecției spre pericard).

c. Metode imagistice

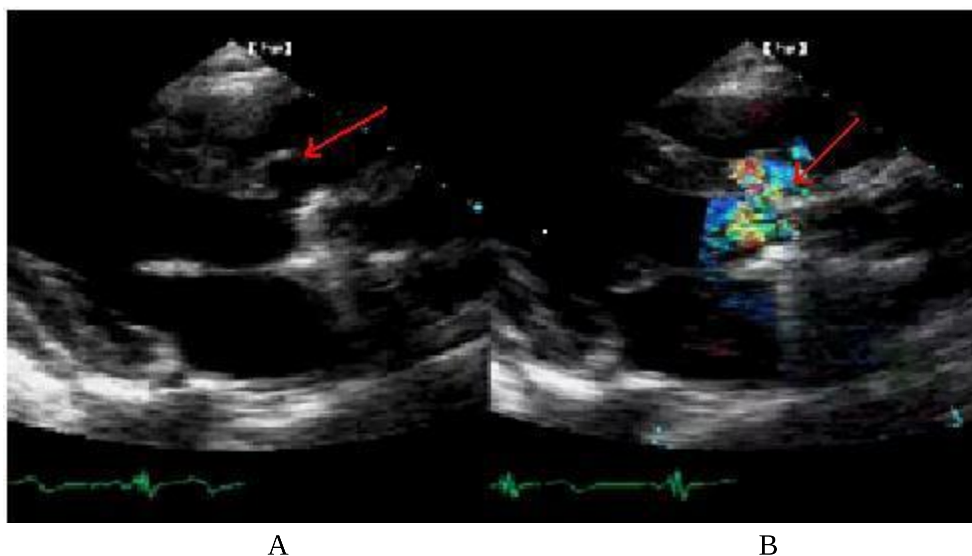
Ecocardiografia are un rol central în managementul EI fiind utilizată ca investigație diagnostică, de urmărire a tratamentului medicamentos (apariția complicațiilor, monitorizarea dimensiunii vegetațiilor), ca examen intraoperator (în cazurile de EI care necesită chirurgie) şi de urmărire a evoluției după finalizarea terapiei (morfologie şi funcție cardiacă şi valvulară). **Ecocardiografia transtoracică** (ETT) este recomandată ca primă linie de evaluare imagistică în suspiciunea de EI, **ecocardiografia transesofagiană** oferind elemente adiționale prin sensibiliatea şi specificitatea superioară a metodei. Ecocardiografia oferă date extrem de importante precizând diagnosticul prin obiectivarea vegetațiilor (număr, dimensiune, mobilitate, localizare) şi riscul embolic (crescut în cazul

vegetaţiilor mai mari de 10 mm, a vegetaţiilor pediculate, a celor cu localizare mitrală şi mobilitate crescută). De asemenea, această investigaţie poate evidenţia existenţa unor valvulopatii subiacente, funcţia ventriculară şi apariţia complicaţiilor locale (abces, distrucţie valvulară).



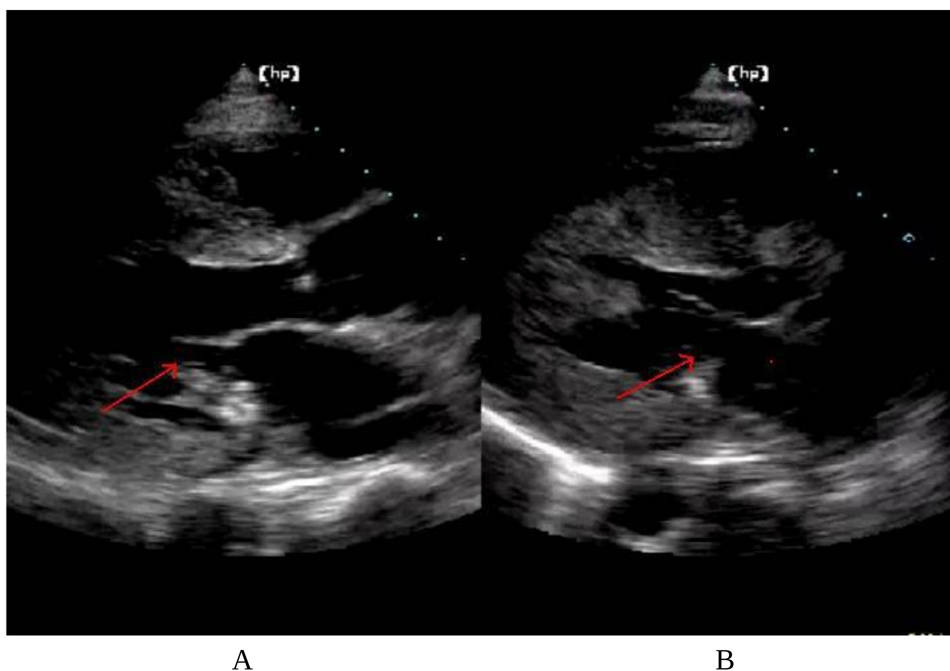
A B

Fig. 1. A. ETT secţiune parasternal ax lung: vegetaţii mitrale şi aortice; **B.** ETT secţiune parasternal ax lung: vegetaţie filiformă ataşată valvei aortice (Arhiva Clinicii de Cardiologie a Institutului de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. George I.M. Georgescu", Iaşi)



A B

Fig. 2. ETT secţiune parasternal ax lung: **A.** anevrism micotic la nivelul septului interventricular; **B.** ETT examen Doppler color cu şunt stânga-dreapta la nivelul anevrismului (Arhiva Clinicii de Cardiologie a Institutului de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. George I.M. Georgescu", Iaşi)



A B

Fig. 3. ETT secțiune parasternal ax lung: modificări seriate ale vegetației valvei mitrale: **A.** Vegetație localizată la nivelul valvei mitrale; **B.** Micşorarea vegetației de la nivelul valvei mitrale ca urmare a tratamentului adecvat/ emboliei (Arhiva Clinicii de Cardiologie a Institutului de Boli Cardiovasculare ,,Prof. Dr. George I.M. Georgescu", Iaşi)

Investigațiile efectuate pentru a identifica poarta de intrare sunt reprezentate de examene precum radiografia panoramică dentară, radiografia sinusurilor, ecografia sau computer tomografia abdomino-pelvină, scanarea corporală pentru depistarea anevrismelor micotice (în special a celor cerebrale) şi a embolilor septice sau scintigrafia osoasă/RMN (spondilodiscită în cazul dureri rahidiene asociate).

d. Sinteza diagnosticului

Criteriile Duke, bazate pe date clinice, ecocardiografice şi microbiologice facilitează stabilirea diagnosticului de endocardită fără a înlocui însă judecata clinică.

Tabelul II. Criteriile Duke modificate pentru diagnosticul EI

Criterii majore (2)	**Criterii minore (5)**
1. Hemoculturi pozitive pentru EI • microorganisme tipice sugestive pentru EI în 2 hemoculturi diferite: *Streptococcus Viridans,* *Streptococcus Bovis,* grup HACEK, *Stafilococcus aureus* sau enterococ *sau* • microorganisme sugestive pentru EI, în hemoculturi pozitive repetate *sau* • o singură hemocultură pozitivă pentru *Coxiella burnetii* sau un titru de Ac IgG de fază I > 1:800 **2. Dovada implicării endocardului** • ecocardiografie pozitivă pentru EI = vegetație/abces/dehiscență nouă a unei valve protetice • regurgitare valvulară nou apărută (suflu nou)	**1. Predispoziție** • afecțiune cardiacă predispozantă, • folosirea de droguri injectabile **2. Febră** (T° > 38°C) **3. Fenomene vasculare** • embolie arterială majoră, • infarcte pulmonare septice, • anevrisme micotice, • hemoragii intracraniene, • leziuni Janeway **4. Fenomene imunologice** • glomerulonefrită, • noduli Osler, • pete Roth, • factor reumatoid **5. Dovezi bacteriologice** • hemoculturi pozitive, dar care nu îndeplinesc un criteriu major
Diagnosticul de EI este sigur în prezența a: • 2 criterii majore **sau** • 1 criteriu major **şi** 3 criterii minore **sau** • 5 criterii minore	Diagnosticul de EI este posibil în prezența a: • 1 criteriu major şi 1 minor minor **sau** • 3 criterii

EI – endocardita infecțioasă

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul optim al EI presupune o abordare multidisciplinară care include cardiologi, infecționişti şi chirurgi.

Identificarea agentului patogen cu instituirea precoce a regimului bactericid optim sau chiar a intervenției chirurgicale şi tratamentul complicațiilor extracardiace sunt elementele esențiale ale unei abordări eficiente. EI este o urgență terapeutică care necesită spitalizare.

a. Farmacologică

Tratamentul EI vizează distrugerea agentului patogen şi tratamentul complicațiilor. Tratamentul etiologic necesită de obicei dublă antibioterapie intravenoasă, sinergică, în doze puternice, pe o durată prelungită (4–6 săptămâni) instituită cât mai precoce după prelevarea hemoculturilor. Se folosesc antibiotice bactericide cu monitorizarea regulată a eficacității tratamentului obiectivat de dispariția febrei, a sindromului inflamator sau a vegetațiilor.

Tratamentul este diferit în cazul EI pe proteze valvulare versus valve native.

Tabelul III. Antibioterapia de primă intenție în EI pe valvă nativă

Germeni	Antibioterapia de primă intenție în EI pe valvă nativă	Durata (săptămâni)
Streptococi	Penicilina G 12-18 milioane U/zi i.v. în 6 doze **sau** Amoxicilină 100-200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze **sau** Ceftriaxonă 2g/zi i.v. sau i.m. în doză unică	4
	Penicilina G 12-18 milioane U/zi i.v. în 6 doze **sau** Amoxicilină 100-200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze **sau** Ceftriaxonă 2g/zi i.v. sau i.m. în doză unică **plus** Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică	2
Enterococi	Amoxicilină sau Ampicilină 200 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze **plus** Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 2-3 doze	4-6 4-6

Germeni	Antibioterapia de primă intenție în EI pe valvă nativă	Durata (săptămâni)
Stafilococi meticilino-sensibili	Oxacilină 12g/zi în 4-6 doze **plus** Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 2-3 doze	4-6 3-5 zile
Stafilococi meticilino-rezistenți	Vancomicină 30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze **plus** Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 2-3 doze	4-6 3-5 zile
Coxiella burnetti	Doxiciclină 100 mg x 2/zi **plus** Ofloxacină 400 mg/zi	18 luni 18 luni
El pe valvă nativă cu hemoculturi negative	Amoxicilină 200 mg/kg/zi **plus** Gentamicină 3 mg/kg/zi	6 2

(conform ghidului Societății Europene de Cardiologie de prevenție, diagnostic şi tratament al El din anul 2009**)**

Tabelul IV. Antibioterapia de primă intenție în EI pe proteză

Germeni	Antibioterapia de primă intenție în EI pe proteză	Durata (săptămâni)
Streptococi	acelaşi tratament ca la El pe valvă nativă, dar cu o durată mai lungă	6
Stafilococi meticilino-sensibili	Oxacilină 12 g/zi i.v. în 4-6 doze **plus** Rifampicină 1200 mg/zi i.v. sau po în 2 doze **plus** Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 2-3 doze	6 2
Stafilococi meticilino-rezistenți	Vancomicină 30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze **plus** Rifampicină 1200 mg/zi i.v. sau po în 2 doze **plus** Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 2-3 doze	6-8 6-8 2

Germeni	Antibioterapia de primă intenție în EI pe proteză	Durata (săptămâni)
El pe proteză cu hemoculturi negative	Vancomicină 30 mg/kg/zi i.v. în 2 doze **plus** Rifampicină 1200 mg/zi po în 2 doze **plus** Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 2-3 doze	6 6 2

(conform ghidului Societății Europene de Cardiologie de prevenție, diagnostic şi tratament al El din anul 2009**)**

Imediat după recoltarea celor trei seturi de hemoculturi (înaintea obținerii rezultatelor antibiogramei) se va iniția un tratament empiric ghidat de apariție EI pe valve native sau protetice, de eventualul tratament antibiotic anterior al pacientului şi de cunoaşterea rezistenței medicamentoase a germenilor locali. Tratamentul medicamentos al endocarditei fungice presupune utilizarea în general a amfotericinei B.

Tratamentul EI trebuie monitorizat prin urmărirea în dinamică atât a parametrilor clinici cât şi a celor paraclinici.

Febra dispare în mod normal după 5-10 zile de tratament antibiotic. Persistența febrei la o săptămână de antibioterapie poate avea drept cauze un tratament antibiotic inadecvat din punct de vedere calitativ sau cantitativ, persistența porții de intrare, infecții necontrolată la nivel local (vegetații mari, abcese paravalvulare, fistule), complicații embolice (emboli coronarieni cu abces miocardice, embolii septice renale, splenice, cerebrale), un focar infecțios secundar de origine embolică, un anevrism micotic, complicații renale (glomerulonefrită), flebită, limfangită la nivelul perfuziilor sau o reacție la antibiotice (β-lactamine).

Tratamentul insuficienței cardiace (IC) este frecvent necesar în contextul EI, IC fiind cauzată de suprasarcina de volum secundară regurgitării acute în contextul imposibilității dilatării compensatorii a cavităților, cu creşterea presiunilor de umplere şi scăderea debitului sistemic. Majoritatea emboliilor din EI sunt de origine septică. În acest context, tratamentul anticoagulant nu este recomandat în EI decât în prezența altor indicații precum existența unei proteze valvulare mecanice sau a fibrilației atriale, fiind asociat cu o incidență mai mare a hemoragiilor cerebrale. Din acelaşi motiv, al riscului hemoragic crescut asoci-

at anticoagulantelor orale, pacienții cu tratament anticoagulant oral vor beneficia de schimbarea acestuia cu heparină în momentul diagnosticului unei EI. Tratamentul trebuie să asigure şi managementul porții de intrare şi al comorbidităților pacientului.

b. Chirurgicală

Tratamentul chirurgical este utilizat la aproximativ jumătate din pacienții cu EI din cauza complicațiilor severe. Cele 3 complicații principale care constituie şi indicațiile de chirurgie precoce a EI sunt reprezentate de insuficiența cardiacă, infecția necontrolată şi evenimentele embolice.

Tratmentul chirurgical poate fi indicat cu diferite grade de prioritate aşa cum este figurat în tabelul V.

Tabelulul V. Indicația şi momentul intervenției chirurgicale în EI pe valve native

(conform ghidului Societății Europene de Cardiologie de prevenție, diagnostic şi tratament al El din anul 2009**)**

Indicații pentru chirurgie	**Momentul intervenției**
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	
EI aortică sau mitrală cu regurgitare severă sau obstrucție valvulară cauzând EPA refractar sau şoc cardiogen	Urgență cu prioritate
EI aortică sau mitrală cu fistulă într-o cavitate cardiacă sau pericard cauzând EPA refractar sau şoc cardiogen	Urgență cu prioritate
EI aortică sau mitrală cu regurgitare severă sau obstrucție şi IC persistentă sau semne ecografice de toleranță hemodinamică slabă (închidere prematură a valvei mitrale sau hipertensiune pulmonară)	Urgență
EI aortică sau mitrală cu regurgitare severă şi fără IC	Electiv
INFECȚIE NECONTRALATĂ	
Infecție necontralată local (abces anevrism fals, fistula vegetații în creştere)	Urgență
Febră persistent şi hemoculturi pozitive>7-10 zile	Urgență
Infecție cauzată de fungi sau organism multirezistente	Urgență/Electiv

Indicații pentru chirurgie	Momentul intervenției
PREVENȚIA EMBOLISMULUI	
EI aortică sau mitrală cu vegetații mari (>10 mm) în condițiile unuia sau mai multor episoade embolic sub tratament antibiotic corect	Urgență
EI aortică sau mitrală cu vegetații mari (>10 mm) şi alți factori predictive pentriu o evoluție cu complicații (insuficiență cardiac, infecție persistentă, abcese)	Urgență
Vegetații foarte mari izolate (>15 mm)	Urgență

Intervenție chirurgicală de urgență cu prioritate - intervenție efectuată în 24 de ore, intervenție chirurgicală de urgență - în câteva zile, intervenție electivă - după cel puțin una sau 2 săptămâni de tratament antibiotic

PROGNOSTIC

EI este o boală gravă, cu o mortalitate de aproximativ 20-25% în pofida tratamentului medical şi chirurgical actual. Parametrii clinici, micrbiologici şi ecocardiografici de rutină pot fi utilizați pentru evaluarea prognosticului la internare.

Tabelul VI. Factori predictivi pentru un prognostic nefavorabil la pacienții cu EI

Criterii	Elemente reprezentative
1. Caracteristici ale pacientului	• vârsta înaintată (>60 ani) • EI pe proteză valvulară (mai gravă decât cea pe valvă nativă) • DZID • comorbidități (stare generală alterată, boală cardiovasculară, pulmonară sau renală concomitentă)
2. Prezența complicațiilor EI	• IC • IR • AVC • şoc septic • complicații perianulare (ex abces al inelului)

Criterii	Elemente reprezentative
3. Microorganis-mul implicat	• *Stafilococcus aureus* • fungi • BGN
4. Date ecocardio-grafice	• complicații perianulare (ex. abces de inel aortic) • regurgitare valvulară severă pe cordul stâng (aortică sau mitrală) • fracție de ejecție a VS scăzută • HTAP • vegetații masive (>15 mm) • disfuncție severă de proteză

EI – endocardita infecțioasă, DZID - diabet zaharat insulino-dependent, IC - insuficiență cardiacă, , IR - insuficiență renală, AVC - accident vascular cerebral, VS - ventricul stâng, HTAP - hipertensiune pulmonară, BGN - Bacili Gram negativi

Complicațiile EI afectează majoritatea aparatelor şi sistemelor având ca susbtrat mecanisme variate (mecanism embolic, imunologic sau prin contiguitate). Complicațiile cardiace sunt fie direct legate de infecție (abces), fie secundare unui mecanism imunologic (pericardite, miocardite). Vasculitele, glomerulonefritele, semnele cutanate, artralgiile pot fi asociate EI prin formare complexelor imune circulante. Embolizarea septică poate sta la baza apariției anevrismelor micotice sau a abceselor miocardice. Complicațiile EI sunt sistematizate în tabelul VII.

În contextul complicațiilor frecvente şi al prognosticului nefavorabil prevenția primară a EI este esențială, fiind importantă informarea şi educarea sistematică a tuturor pacienților cu risc crescut de dezvoltare a EI.

Prevenția EI are la bază măsuri stricte de igienă. Igiena orală şi controlul stomatologic regulat sunt mai importante decât profilaxia antibiotică în reducerea riscului de EI. Măsurile de asepsie sunt obligatorii în timpul manipulării cateterelor venoase şi în timpul oricăror proceduri invazive pentru a reduce rata EI legată de îngrijirile medicale.

Tabelul VII. Complicații ale EI

Tip	Exemple	Aspecte reprezentative
I. cardiace	**ICC**	• cea mai frecventă complicație a EI • principala cauză de deces • cea mai frecventă indicație de tratament chirurgical
	afectări valvulare	• regurgitările mitrale şi aortice acute pot impune intervenție chirurgicală • în cazul regurgitării aortice acute, menținerea unei frecvențe cardiace crescute pentru scăderea volumului regurgitant • vegetațiile aortice mari pot veni în contact cu cuspa mitrală anterioară determinând apariția unei vegetații mitrale
	aritmii cardiace	• au ca substrat - infiltrarea a miocardului - ischemia prin embolie coronariană sau dezechilibrele electrolitice
	tulburări de conducere	• marker de prognostic nefavorabil • au ca substrat - infiltrare locală la nivelul fasciculului His (în general) - embolie în arterele nodale (mai rar) • mai frecvente în El a valvei aortice sau în El pe proteze valvulare
	abcese de inel	• complicație gravă • mai ales în cazul proteze lor valvulare mecanice sau biologice • infecția la nivelul locului de sutură a inelului protezei de țesutul perianular poate determina dehiscența protezei

Tip	Exemple	Aspecte reprezentative
II. extra cardiace (cel mai frecvent embolice)	**neurologice**	• hemoragie cerebro-meningeală (prin ruptură de anevrism micotic) • abces cerebral sau meningită bacteriană (prin embolie septică) • AVC (prin embolie vasculară cerebrală)
	renale	• abces renal • infarct renal • glomerulonefrită acută (prin complexe imune circulante) • nefrotoxicitate a antibioticelor (vancomicină, aminoglicozide)
	alte localizări	• embolii septice: splenice, pulmonare, osteoarticulare • anevrisme micotice: creier, sinus Vasalva, aortă

IC - insuficiență cardiacă, BAV – bloc atrioventricular, IM – infarct miocardic, AVC - accident vascular cerebral

Conform ghidului Societății Europene de Cardiologie de prevenție, diagnostic şi tratament al El din anul 2009, pacienții cu risc crescut de EI la care antibioprofilaxia ar trebui luată în considerare sunt reprezentați de:

1. Pacienții cu valvă protetică sau material protetic utilizat pentru repararea unei valve,
2. Pacienții cu EI anterioară,
3. Pacienții cu boli cardiace congenitale:
    a. Boli cardiace congenitale cianogene, fără reparare chirurgicală, sau cu defecte reziduale, şunturi sau conducte paliative,
    b. Boli cardiace congenitale reparate complet cu material protetic fie prin intervenție chirurgicală fie prin tehnici percutane, până la 6 luni după intervenție,
    c. Când un defect rezidual persistă la locul de implantare a unui material protetic sau dispozitiv prin intervenție chirurgicală sau tehnici percutanate.

Astfel, profilaxia endocarditei este recomandată doar la pacienții cu risc înalt şi doar în cazul procedurilor dentare care necesită manipulare gingivală

sau a regiunii periapicale a dintelui sau perforații ale mucoase orale. Profilaxia antibiotică nu mai este recomandată pentru alte tipuri de proceduri stomatologice (injecții anestezice locale în țesuturi neinfectate, scoaterea suturilor, radiografii dentare, plasarea sau ajustarea aparatelor prostodontice sau ortodontice detaşabile, scoaterea dinților temporari sau după traume ale buzelor sau ale mucoasei orale), proceduri la nivelul tractului respirator (bronhoscopia sau laringoscopia fără biopsie, intubația transnazală sau orotraheală), proceduri în sfera gastro-intestinală sau urogenitală (gastroscopie colonoscopie, cistoscopie sau ecografie transesofagiană) sau proceduri la nivelul pielii şi țesuturilor moi.

Antibioprofilaxia constă în administrarea unei doze unice de 2 g Amoxicilină sau Ampicilină per os sau i.v. cu 30-60 minute înainte de procedură. În caz de alergie la Penicilină sau Ampicilină se va administra o doză unică de 600 mg de Clindamicină per os sau i.v. cu 30-60 minute înainte de procedură.

Condiții speciale

Evenimentele neurologice apar la 20-40% din pacienții cu EI având ca mecanism fiziopatologic frecvent embolismul. După un accident vascular ischemic, intervenția chirurgicală nu este contraindicată dacă prognosticul neurologic este favorabil.

EI pe proteză valvulară (EPV) reprezintă 20% din toate cazurile de EI dar are o incidență în creştere. EPV complicată, EPV stafilococică şi EPV precoce sunt asociate cu un prognostic nefavorabil impunând frecvent tratament agresiv şi intervenție chirurgicală în scopul controlului insuficienței cardiace, al controlului infecției sau a prevenirii embolizării.

EI legată de dispozitive cardiace (EIDI) este frecvent dificil de diagnosticat, are un prognostic nefavorabil şi necesită antibioterapie de lungă durată şi înlăturarea dispozitivului prin extracție percutană sau chirurgicală fiind recomandată profilaxia de rutină cu antibiotice înaintea implantării dispozitivului.

EI legată de cordul drept apare mai frecvent la pacienții cu boli cardiace congenitale, se manifestă predominant prin simptome respiratorii şi febră, ecocardiografia transesofagiană fiind foarte utilă pentru diagnostic. Tratamentul chirurgical este indicat în cazul microorganismelor dificil de eradicat, vegetații tricuspidiene persistente > 20 mm după embolii pulmonare recurente sau IC dreaptă secundară regurgitării tricuspidiene severe cu răspuns slab la terapie.

MESAJE FINALE

• EI are un profil epidemiologic în continuă schimbare în contextul general al îmbătrânirii populației şi al utilizării pe scară largă a procedurilor invazive fiind o boală asociată cu o mortalitate ridicată în ciuda progreselor diagnostice şi terapeutice.

• Măsurile de asepsie din timpul procedurilor invazive şi igiena orală devin extrem de importante pentru prevenția bolii, profilaxia antibiotică fiind recomandată conform ghidurilor actuale numai pacienților cu risc foarte înalt de dezvolatre a EI care efectuează anumite proceduri dentare cu risc înalt.

• Diagnosticul EI este frecvent dificil, necesitând un grad înalt de suspiciune clinică.

• Tratamentul medical al EI constă într-o terapie antibiotică bactericidă de lungă durată, mai îndelungată în cazul protezelor valvulare (cel puțin 6 săptămâni) comparativ cu cazul valvelor native (2-6 săptămâni).

• Cele mai importante complicații ale EI care impun tratament chirurgical precoce sunt reprezentate de insuficiența cardiacă - cea mai frecventă şi severă complicație, infecția necontrolată - extensia perivalvulară în cazul EI cu organisme rezistente şi embolizarea - prezentă la 20-50% dintre cazurile de EI, cu frecvență crescută în primele 2 săptămâni de la inițierea antibioterapiei mai ales în cazul vegetațiilor mari şi mobile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Eur Heart J 2009; 19:2369-2413.
2. Arsenescu C. Endocardita infecțioasă. În: Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore, Georgescu G.I.M, Arsenescu C. Editura POLIROM 2001: 83-102.
3. Şerban M. Endocardita infecțioasă. În: Mic tratat de cardiologie. Ginghină C. Editura Academiei Române 2010:505-510.
4. Attias D, Lacotte J. Endocardita infecțioasă. În: Le Book des ECN Ediția în limba română. Editura Medicală Universitară ”Iuliu Hațieganu” 2011: 97-103

PERICARDITE ACUTE ŞI CONSTRICTIVE

CONSIDERAȚII GENERALE

Pericardul reprezintă un înveliş subțire, format din două membrane: una externă fibroasă – pericardul parietal, şi alta internă – pericardul visceral, care acoperă cordul. Cele două membrane delimitează cavitatea pericardică care conține în mod normal o cantitate de lichid pericardic de aproximativ 50 ml, cu o compoziție de electroliți similară cu cea a sângelui, dar cu mai puține proteine.

Pericarditele reprezintă boli inflamatorii ale pericardului, apărute izolat sau în cadrul altor afecțiuni cardiace sau sistemice. Un tratament rațional al pericarditei nu este posibil decât cu condiția unui diagnostic corect al formei clinice, acută sau cronică, al consecințelor anatomice şi hemodinamice ale inflamației pericardice şi al cauzei care produce boala.

PERICARDITELE ACUTE

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Pericardita acută este definită ca inflamația de diferite etiologii a pericardului, cu durată de maximum 2 săptămâni, caracterizată prin durere, frecătură pericardică şi modificări electrocardiografice. Uneori, evoluția pericarditei acute poate fi complicată de apariția revărsatului pericardic, cu sau fără tamponadă.

Indiferent de etiologia sa, pericardita acută poate fi lichidiană sau fibrinoasă.

Etiologia pericarditei acute este foarte variată şi cuprinde un număr mare de cauze în funcție de vârsta, sexul şi zona geografică a pacientului. Cauzele cele mai frecvente ale pericarditei acute sunt: idiopatice (în aproximativ 85-90% din cazuri), virale, bacteriene, tuberculoase, neoplazice şi pericardita din insuficiența renală, infarctul miocardic acut, traumatisme sau chirurgia cardiacă.

PATOGENIE

În mod normal, forța pe care o exercită pericardul asupra cordului poate limita semnificativ umplerea cardiacă, presiunea intrapericardică fiind egală cu presiunea pleurală şi uşor mai redusă decât presiunea diastolică a celor doi ventriculi. Creşterea presiunii intrapericardice reduce presiunea miocardică transmurală şi are loc o egalizare a presiunilor diastolice ale celor doi ventriculi cu cea pericardică. Secundar, are loc o scădere progresivă a volumelor cardiace, volumul telediastolic redus determinând un volum bătaie scăzut. Datorită creşterii compensatorii a contractilității, scade şi volumul telesistolic, dar această creştere nu este suficientă pentru a normaliza volumul bătaie, determinând o scădere a debitului cardiac şi a tensiunii arteriale.

Factorii de care depinde creşterea presiunii intrapericardice sunt reprezentați de volumul revărsatului pericardic, viteza cu care creşte revărsatul şi de gradul de distensibilitate al pericardului. Acumularea lentă de fluid permite destinderea progresivă a sacului pericardic, în care se pot aduna, fără a genera compresiune sau tamponadă, până la doi litri de lichid. Dimpotrivă, revărsarea bruscă a 150-200 ml lichid într-un pericard lipsit de posibilitatea imediată de distensie, cauzează compresiune şi tamponadă.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Diagnosticul bolii se bazează clinic pe existența durerii pericardice, însoțită sau nu de frecătură pericardică, sindrom infecțios şi, în unele cazuri, semne de tamponadă. Acestor manifestări li se pot adăuga dispneea cu caracter antalgic, precum şi semne ale bolii cauzale: scădere ponderală, tuse, expectorație, disfonie, disfagie, grețuri, artralgii etc.

Durerea din pericardita acută este localizată retrosternal sau precordial, debuează de obicei brusc şi poate iradia posterior, la baza gâtului sau, mai rar, în epigastru. Durerea este variabilă ca intensitate şi durată, poate fi accentuată de respirație, de tuse sau de schimbarea poziției toracelui şi se calmează în poziție şezândă, cu trunchiul aplecat înainte. Durerea însoțeşte constant pericardita acută idiopatică, autoimună sau infecțioasă, dar adeseori lipseşte în pericardita uremică, tuberculoasă sau în pericardita post iradiere.

Durerea din pericardita acută trebuie diferențiată de durerea din infarctul miocardic acut, disecția de aortă, pneumonia asociată sau nu cu pleurezie, em-

bolia pulmonară, pneumotorax, boala de reflux gastroesofagian, costocondrita, procese intraabdominale sau herpes zoster.

Examenul fizic în pericardita acută oferă elemente importante care asigură diagnosticul. Se poate remarca în unele cazuri poziția aplecat înainte prin care se ameliorează durerea şi dispneea, respirația superficială, tahicardia, febra sau hipotensiunea arterială.

Şocul apexian poate fi slab sau absent şi uneori se percepe înăuntrul matității cardiace, la 1-2 cm. Percuția cardiacă poate evidenția o matitate cardiacă normală sau crescută, în funcție de cantitatea revărsatului iar la ascultația cordului se remarcă o diminuare a zgomotelor cardiace în cazul prezenței revărsatului pericardic. Frecătura pericardică, considerată a fi generată de frecarea celor 2 straturi inflamate ale pericardului, corespunde mişcării cordului în interiorul sacului pericardic. Ea are un timbru aspru, asemănător zgomotului produs de paşi pe zăpada înghețată sau de frecarea unei piei uscate, rigide. Este localizată în plină matitate cardiacă fiind ritmată de bătăile cordului (pe care le respectă, spre deosebire de frecătura pleurală), persistentă în apnee şi variabilă de la o zi la alta, motiv pentru care pacienții ar trebui să fie examinați repetat. Se percepe mai bine în inspir, în poziție aplecat înainte sau culcat pe partea stângă. Frecătura pericardică este prezentă la aproximativ 85 % din pacienți la un moment dat în timpul bolii şi este înalt specifică pentru pericardită.

În cazul tamponadei cardiace, efectele clinice şi hemodinamice sunt reprezentate de prăbuşirea debitului cardiac şi a tensiunii arteriale, concomitent cu apariția semnelor de stază venoasă sistemică. Cele trei caracteristici clinice principale ale tamponadei cardiace (triada Beck) sunt: hipotensiune, zgomote cardiace diminuate sau absente şi distensie venoasă jugulară. Tabloul clinic în această situație este reprezentat de tahicardie, puls filiform şi paradoxal, dispnee, ortopnee, hepatomegalie dureroasă şi turgescența jugulară.

b. Explorări paraclinice

Explorările paraclinice sunt utilizate atât pentru stabilirea diagnosticului cât şi pentru monitorizarea rezultatelor tratamentului. În pericardita acută idiopatică se întâlnesc frecvent leucocitoza cu limfocitoză uşoară, creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) şi a proteinei C reactive. Pentru stabilirea diagnosticului pot fi indicate şi hemoculturi, uroculturi, culturi din exudatul faringian, teste pentru tuberculoză, HIV, virusuri sau boli autoimune.Valori mult

crescute ale VSH, anemia şi leucocitoza importantă indică alte etiologii ale pericarditei acute, cum sunt bolile autoimune şi tuberculoza.

c. Metode imagistice

Electrocardiograma. Examenul electrocardiografic este deosebit de important pentru stabilirea diagnosticului, a severității şi a stadiului de evoluție al pericarditei acute. În funcție de modificările electrocardiografice, au fost descrise patru stadii de evoluție: **stadiul I** include supradenivelarea concordantă a segmentului ST concavă superior, fără sudenivelare reciprocă şi subdenivelarea segmentului PR şi corespunde, din punct de vedere clinic, etapei inițiale cu durere; **stadiul II** corespunde revenirii segmentului ST la linia de bază şi aplatizării ulterioare a undelor T; în **stadiul III**, undele T sunt negative iar unda Q este absentă iar **stadiul IV** corespunde revenirii undelor T la normal în săptămâni sau luni.

Tabelul I. Modificările electrocardiografice din pericardita acută

1.	Supradenivelarea concordantă a segmentului ST, cu concavitatea superior, care apare în toate sau în majoritatea derivațiilor, cu excepția derivațiilor aVR şi V1.
2.	Absența subdenivelării segmentului ST, cu excepția derivațiilor aVR şi uneori V1.
3.	Subdenivelarea segmentului PR, care uneori poate apărea în absența supradenivelării ST.
4.	Undele T negative, apărute după ce supradenivelarea segmentului ST revine la linia de bază în aceleaşi derivații.
5.	Voltajul complexului QRS mult redus, în raport cu cantitatea revărsatului.
6.	Alternanța electrică ocazională, dar comună în tamponada cardiacă.
7.	Tahicardia sinusală, uneori fibrilația atrială sau flutter-ul atrial.

Pe lângă aceste modificări electrocardiografice, în cazul tamponadei cardiace mai pot fi prezente tahicardia sinusală, microvoltajul sau alternața electrică a undei P şi a complexului QRS, a segmentului ST şi a undei T.

Radiografia toracică. Examenul radiologic este de cele mai multe ori normal în cazul unei cantități de lichid pericardic sub 200 ml, de aceea, o radiografie toracică normală nu exclude existența revărsatului pericardic. Se evidențiază

creşterea simetrică a dimensiunii cordului, în contrast cu aspectul clar al câmpurilor pulmonare, fără stază hilară (spre deosebire de cardiomiopatiile cu cardiomegalie), până la aspectul de „cord în carafă”, caracteristic revărsatelor pericardice mari. La nivel pulmonar şi mediastinal pot fi observate modificări care să sugereze patologia de bază (tuberculoza, cancerul sau colagenozele).

Ecocardiografia. Examenul ecocardiografic reprezintă cea mai sensibilă şi precisă metodă de detecție şi cuantificare a revărsatului pericardic, chiar şi atunci când cantitatea de lichid pericardic este de numai 20 ml, caz în care trebuie făcută diferența cu lichidul pericardic normal. Prezența lichidului pericardic la un pacient cu suspiciune de pericardită sprijină diagnosticul, dar absența lui nu exclude acest diagnostic. În cazul unei cantități mici de lichid pericardic acesta se acumulează sub forma unui spațiu transsonic în spatele peretelui posterior al ventriculului stâng, fiind vizibil numai în sistolă. Odată cu creşterea cantității de lichid pericardic, spațiul transsonic devine vizibil şi în diastolă şi se extinde în spatele atriului stâng, periapical dar şi anterior de ventriculul drept.

În tamponada cardiacă, semnele ecocardiografice ale compresiunii cardiace apar înaintea tabloului clinic şi sunt reprezentate, în ordinea apariției, de: acumularea lichidului pericardic, colapsul diastolic al atriului drept, colapsul diastolic al ventriculului drept, distensia venei cave inferioare şi dispariția colapsului inspirator al acesteia, inima pendulantă („swinging heart”) şi deplasarea inspiratorie a septului interventricular către cavitatea ventriculului stâng.

Examenul ecocardiografic permite şi efectuarea diagnosticului diferențial al lichidului pericardic cu lichidul pleural stâng. Spre deosebire de pleurezia stângă, lichidul pericardic nu apare posterior de atriul stâng, este întotdeauna anterior de aorta descendentă toracică şi poate fi prezent şi anterior de ventriculul drept. Ecocardiografic se poate face diagnosticul diferențial cu hematomul, chistul sau tumorile pericardice, hernia hiatală, grăsimea epicardică, pseudoanevrismul de ventricul stâng, infiltrarea metastatică a pericardului sau calcificarea severă de inel mitral.

Persoanele sănătoase, gravidele, pacienții cu insuficiență cardiacă, ciroză sau infarct miocardic, pot prezenta o cantitate redusă de lichid pericardic, în absența pericarditei acute.

Tomografia computerizată şi rezonanța magnetică cardiacă sunt modalități imagistice utilizate din ce în ce mai frecvent dacă investigațiile anterioare nu au fost concludente, oferind informații superioare ecocardiografiei în ceea ce

priveşte detectarea efuziunilor pericardice localizate, a îngroşării pericardice sau a prezenței formațiunilor tumorale pericardice.

Pericardiocenteza este o metodă diagnostică dar şi terapeutică extrem de importantă în cazul pacienților cu pericardită lichidiană. Ea reprezintă o manevră cu risc vital, motiv pentru care trebuie efectuată în unitatea de terapie intensivă şi numai de către un medic cu experiență. Înainte de efectuarea pericardiocentezei, pacientul va fi monitorizat electrocardiografic dar şi din punct de vedere al parametrilor hemodinamici (tensiune arterială, frecvență cardiacă, saturație în oxigen). Se va asigura o linie venoasă pe care se poate realiza anestezia generală şi se va administra oxigen pe sondă nazală sau mască. Alegerea locului puncției se face ecocardiografic, astfel încât drumul acului de puncție de la peretele toracic să fie cât mai scurt şi să nu traverseze structuri vitale. Abordul subxifoidian (tehnica Marfan) este cel mai frecvent folosit, cu ajutorul unui ac lung cu mandren, direcționat spre umărul stâng la un unghi de 30^o cu pielea. Se efectuează anestezie locală cu xilină 1%, după care se înaintează progresiv cu acul, aspirându-se continuu, până când, după senzația de depăşire a rezistenței reprezentate de pericardul parietal, în seringă se evidențiază lichid pericardic. Acul pătrunde sub apendicele xifoid pe linia mediană şi se ajunge în cavitatea pericardică după 6 cm la adulți şi 4-5 cm la copii.

Pericardiocenteza este urmată de evaluarea lichidului pericardic, care include: examen biochimic, citologic, imunologic şi bacteriologic (culturi pentru germeni aerobi şi anaerobi, pentru tuberculoză şi fungi), în vederea stabilirii naturii exudative sau transsudative a revărsatului şi a etiologiei sale.

Contraindicația absolută a pericardiocentezei este reprezentată de disecția de aortă, **contraindicații relative** fiind coagulopatiile necorectate, tratamentul anticoagulant, trombocitopenia < $50.000/mm^3$ şi revărsatele mici, localizate posterior.

d. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul pozitiv de pericardită acută se bazează pe datele clinice (durerea toracică, febra şi frecătura pericardică), pe modificările electrocardiografice, radiologice şi ecocardiografice. De multe ori, semnele clinice şi paraclinice sunt atipice şi incomplete. De aceea, pentru fiecare caz în parte este necesar să se stabilească atât diagnosticul pozitiv de pericardită acută cât şi diagnosticul etiologic, esențial pentru tratament.

Tabelul II. Algoritm de diagnostic în pericardita acută

Clinic	Durere toracică, febră, frecătură pericardică, dispnee, respirație superficială, tahicardie, hipotensiune arterială, jugulare turgescente, puls paradoxal
ECG	Modificări de segment ST în cele patru stadii
Analize de laborator	Creşterea markerilor de inflamație, a celor de necroză miocardică, teste imunologice
Ecocardiografic	Revărsat pericardic, eventual semne de compresiune cavitară în tamponadă
Radiografia toracică	Cord în limite normale până la „cord în carafă”
Pericardiocenteza	Este obligatorie în tamponada cardiacă şi opțională dacă testele anterioare nu au fost elocvente sau etiologia nu a fost elucidată
Tomografia computerizată şi rezonanța magnetică cardiacă	Detectarea efuziunilor pericardice localizate, a îngroşării pericardice sau a prezenței formațiunilor tumorale pericardice

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

Pacienții diagnosticați cu pericardită acută vor fi spitalizați pentru definirea bolii, a etiologiei, dar şi pentru instituirea unui tratament adecvat. Repausul la pat este necesar atât timp cât persistă febra şi durerea.

b. Farmacologică

Tratamentul medicamentos al pericarditei acute virale sau idiopatice se bazează pe trei agenți terapeutici majori: antiinflamatoarele nesteroidiene, colchicina şi corticosteroizii.

Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă tratamentul medicamentos principal al durerii, ibuprofenul fiind preferat având în vedere efectele sale adverse rare, impactul favorabil asupra fluxului coronarian dar şi intervalul larg de dozare. Dozele folosite sunt dependente de severitatea durerii şi de răspunsul la tratament, fiind între 300-800 mg la 6-8 ore, timp de câteva zile sau săptămâni. Un alt medicament utilizat pentru diminuarea durerii toracice din pericardita acută este aspirina, administrată în doze mari, de 800 mg la interval de 6-8 ore timp de 7-10 zile, urmată de scăderea graduală a dozei. Aceste doze au demonstrat o eficiență excelentă la pacienții cu pericardită virală sau idiopatică.

În cazurile în care durerea este severă şi persistă după 2-4 zile de tratament cu droguri antiinflamatorii nesteroidiene, este necesară **corticoterapia**. Utilizarea precoce a corticoterapiei a fost asociată cu creşterea riscului de recurență, astfel încât corticosteroizii ar trebui să fie administrați doar în cazul răspunsului lent sau lipsei răspunsului la AINS, într-un ciclu scurt de 60-80 mg/zi prednison, divizate în 4-6 prize. După controlul febrei şi al durerii, doza se reduce progresiv, în trepte de câte 10 mg/zi la fiecare 5 zile, eventual se trece la terapia în zile alternative.

Colchicina reprezintă un alt medicament eficient în ameliorarea durerii şi prevenirea recurențelor pacienților cu pericardită acută. Colchicina în doză de 0,5 mg de două ori pe zi poate fi administrată în monoterapie sau asociată AINS în episodul inițial de pericardită acută şi pentru prevenirea recurențelor, până la stingerea completă a procesului inflamator. Ea trebuie evitată sau folosită cu prudență la pacienții cu boală renală cronică severă, disfuncție hepatică, tulburări de coagulare şi afecțiuni gastrointestinale.

Orice pericardită exudativă care evoluează mai mult de 45 zile în pofida unui tratament general nespecific corect, necesită efectuarea biopsiei pericardice în vederea stabilirii etiologiei, cel mai adesea tuberculoasă sau neoplazică.

În cazul tamponadei cardiace este necesară expandarea volemică, suportul inotrop pozitiv şi pericardiocenteza de urgență, aceasta din urmă fiind măsura terapeutică esențială, salvatoare de viață.

PROGNOSTIC

Prognosticul pericarditei acute depinde în special de etiologia acesteia. Pericardita idiopatică, virală, după infarct miocardic acut sau pericardiotomie se remite după 2-6 săptămâni de terapie antiinflamatorie, dar la aproape o treime

din pacienți pot apărea recurențe care obligă la reluarea terapiei. La pacienții cu tuberculoză sau pericardită purulentă, prognosticul depinde de precocitatea diagnosticului şi a tratamentului adecvat. În pericardita purulentă care apare frecvent la pacienții cu comorbidități severe (diabet zaharat, ciroză hepatică, sepsis), prognosticul depinde de starea bolilor asociate.

PERICARDITELE CONSTRICTIVE

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Pericardita constrictivă reprezintă o inflamație cronică a pericardului în care coexistă un proces de fibroză, calcificare şi aderare la nivelul pericardului visceral şi parietal, cu efect compresiv asupra cavităților cardiace.

Au fost descrise diferite forme clinice şi anatomice:

- efuziv-constrictivă,
- constrictivă ocultă,
- constrictivă postoperatorie,
- constrictivă localizată,
- forma autolimitată, postpericardiotomie.

Etiologia pericarditei constrictive este foarte variată: idiopatică, posttraumatică, tuberculoasă, după iradiere, sau secundară hemodializei cronice pentru insuficiența renală ori invaziei neoplazice a pericardului.

PATOGENIE

În pericardita constrictivă procesul de fibroză cuprinde în primul rând pericardul visceral dar şi pe cel parietal şi tinde să se extindă la nivelul tuturor cavităților în mod simetric, afectând umplerea acestora. Limitarea umplerii diastolice a cordului creşte presiunea diastolică în toate cavitățile cardiace, producându-se egalizarea diastolică a presiunilor. Ca urmare, umplerea ventriculară se realizează aproape complet precoce în timpul diastolei, expresia hemodinamică a acestui fenomen fiind aspectul „dip-plateau” al curbei de presiune în ambii ventriculi. În inspirul profund se produce o umplere ventriculară dreaptă crescută, care are ca efect deplasarea septului interventricular către ventriculul stâng şi apariția pulsului paradoxal. Creşterea presiunii venoase sistemi-

ce în asociere cu reducerea debitului cardiac are ca efect retenția renală de apă şi sare, care se exprimă clinic prin ascită şi edeme.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Având în vedere că există o egalizare a tuturor presiunilor intracardiace (inclusiv presiunile din atriul drept şi stâng), congestia sistemică este mai importantă decât cea pulmonară. Cele mai importante simptome sunt legate fie de excesul lichidian (edeme periferice, hepatomegalie, ascită, anasarcă, revărsat pleural, creşterea presiunii venoase centrale), fie de scăderea debitului cardiac (dispnee de efort, fatigabilitate, palpitații, astenie marcată). Tabloul de insuficiență cardiacă dreaptă are drept particularități o presiune venoasă periferică foarte ridicată, contrastul între ascita voluminoasă şi edemele relativ modeste şi prezența relativ frecventă a splenomegaliei de stază. Semnele fizice cardiace sugestive sunt reprezentate de atenuarea şocului apexian, uneori cu aspect retractil în sistolă, ascultator fiind clasic întâlnit clacmentul pericardic (apare precoce în diastolă ca urmare a umplerii ventriculare rapide) dar şi dedublarea largă a zgomotului 2 şi prezența pulsului paradoxal.

b. Explorări paraclinice

Analizele de laborator evidențiază, în unele cazuri, hipoproteinemie, hipergamaglobulinemie, hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie, afectarea funcției hepatice sau anemie normocitară.

c. Metode imagistice

Electrocardiograma poate fi normală sau poate evidenția microvoltaj al complexului QRS, unde P largi, crestate, unde T aplatizate sau negative, blocuri atrioventriculare sau fibrilație atrială.

Radiografia toracică. Cordul poate fi normal la o treime din pacienți sau uşor mărit, mediastinul superior este uneori lărgit prin vena cavă superioară iar atriul stâng poate fi dilatat. Prezența calcificărilor pericardului este înalt sugestivă, dar nu patognomonică pentru pericardita constrictivă. Absența calcificărilor nu exclude prezența pericarditei constrictive, chiar şi la pacienții fără o îngroşare a pericardului.

Ecocardiografia are o valoare limitată în diagnosticul pericarditei constrictive şi poate evidenția semne indirecte reprezentate de dilatarea biatrială în contrast cu dimensiunea normală a ventriculilor, dilatarea venei cave inferioare

şi absența colapsului său inspirator, deplasarea în inspir a septului interventricular spre ventriculul stâng sau îngroşarea pericardică.

Computer tomografia şi rezonanța magnetică cardiacă. Ambele modalități imagistice sunt extrem de relevante pentru detecția îngroşării pericardice, a prezenței calcificărilor, a dilatării biatriale şi a configurației tubulare a ventriculilor.

Caterismul cardiac este util atât pentru confirmarea restricției pericardice la cazurile cu pericardită constrictivă fără calcificări vizibile radiologic, cât şi pentru excluderea restricției la pacienții cu calcificări pericardice nonconstrictive. Angiografia VS/VD permite aprecierea funcției sistolice şi diastolice a VS şi VD, evidențiază scăderea dimensiunilor VD şi VS, dilatarea atriilor, precum şi umplerea ventriculară prematură rapidă în timpul diastolei, fără creştere ulterioară („dip and plateau”).

d. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul pozitiv al pericarditei constrictive se bazează pe datele obținute în urma examenului clinic, electrocardiografic, ecocardiografic şi radiologic. În situațiile în care diagnosticul nu este cert, pentru confirmarea acestuia sunt necesare explorări suplimentare, respectiv cateterismul cardiac, examenul computer tomografic sau rezonanța magnetică cardiacă.

Tabelul III. Algoritm de diagnostic în pericardita constrictivă

Clinic	Congestie venoasă sistemică, hipotensiune arterială, ascita voluminoasă şi edeme relativ modeste
ECG	Normală sau poate evidenția microvoltaj al complexului QRS, unde P largi, crestate, unde T aplatizate sau negative, BAV sau fibrilație atrială
Ecocardiografic	Dilatarea biatrială în contrast cu dimensiunea normală a ventriculilor, dilatarea venei cave inferioare şi absența colapsului său inspirator, deplasarea în inspir a septului interventricular spre ventriculul stâng sau îngroşarea pericardică
Radiografia toracică	Calicificări pericardice, revărsat pleural
Cateterismul cardiac, angiografia VS/VD	Aspectul curbei presiunii VD/VS tip „dip and plateau”, scăderea dimensiunilor VD şi VS şi dilatarea atriilor

CT, RMN	Îngroşări pericardice, calcificări, dilatări biatriale şi configurație tubulară a ventriculilor

STRATEGIA TERAPEUTICĂ:

a. Nonfarmacologică

Tratamentul nonfarmacologic constă în repaus fizic şi restricție sodată. El poate fi util pentru reducerea retenției hidrosaline şi a edemelor pe termen scurt.

b. Farmacologică

Administrarea diureticelor în doză moderată este utilă în cazurile cu presiune venoasă mai mică de 7-8 mmHg. Având în vedere că tahicardia sinusală este un mecanism compensator, beta-blocantele şi blocantele canalelor de calciu trebuie evitate iar la pacienții cu fibrilație atrială cu frecvență ventriculară rapidă se recomandă digoxinul.

c. Chirurgicală

Tratamentul de elecție al pericarditei constrictive este reprezentat de pericardectomie. Indicațiile pericardectomiei sunt reprezentate de reducerea netă a capacității funcționale însoțită de dovada fibrozării sau calcificării pericardice extinse şi de prezența consecințelor hemodinamice importante. Beneficiile obținute în urma decorticării cardiace sunt de obicei progresive în decurs de mai multe luni.

PROGNOSTIC

Pericardita constrictivă este o afecțiune progresivă, durata sa depinzând de etiologie şi de managementul terapeutic. Factorii de prognostic negativ sunt reprezentați de clasa III-IV NYHA, insuficiența renală preoperatorie şi extinderea pe o zonă mare a calcificărilor, care face imposibilă o rezecție pericardică completă. De aceea, pericardectomia trebuie efectuată cât mai precoce, iar în cazul pacienților vârstnici, cu insuficiență hepatorenală gravă, caşectici, cu cardiomegalie importantă şi calcificări intense, este bine ca indicația chirurgicală să fie privită cu multă reținere. Ameliorarea postoperatorie este mai lentă în cazul rezecției pericardice incomplete sau al afectării semnificative a miocardului.

MESAJE FINALE

• Bolile pericardului cuprind o gamă extrem de variată de afecțiuni apărute izolat sau în cadrul altor boli cardiace sau sistemice care pot pune viața în pericol.

• Pericardita acută, de departe procesul patologic care afectează cel mai frecvent pericardul, este determinată de inflamarea pericardului şi poate să apară izolat sau ca o manifestare a unei boli sistemice subiacente.

• Diagnosticul pozitiv de pericardită acută se bazează pe datele clinice (durerea toracică, febra şi frecătura pericardică), pe modificările electrocardiografice, radiologice şi ecocardiografice. De multe ori, semnele clinice şi paraclinice sunt atipice şi incomplete.

• Tratamentul medicamentos al pericarditei acute virale sau idiopatice se bazează pe trei agenți terapeutici majori: antiinflamatoarele nesteroidiene, colchicina şi corticosteroizii.

• Pericardita constrictivă constituie o provocare pentru clinicieni şi se caracterizează prin prezența unui proces de fibroză, calcificare şi aderare la nivelul pericardului visceral şi parietal, cu efect compresiv asupra cordului.

• Cele mai importante simptome sunt legate fie de excesul lichidian (edeme periferice, hepatomegalie, ascită, anasarcă, revărsat pleural, creşterea presiunii venoase centrale), fie de scăderea debitului cardiac (dispnee de efort, fatigabilitate, palpitații, astenie marcată).

• Tratamentul de elecție al pericarditei constrictive este reprezentat de pericardectomie.

BIBLIOGRAFIE

1. Arsenescu C. Bolile pericardului. În: Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore, Georgescu G.I.M, Arsenescu C. Editura POLIROM 2001: 123-133.
2. Ungureanu G. În: Terapeutică medicală, Ungureanu G, Covic M. Editura POLIROM 2000: 112-119.
3. Book Des ECN, ediția în limba română, redactor Laurent Karila. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” U.M.F. Cluj-Napoca, 2011.
4. Ginghină C, Rotăreasa M. Bolile pericardului. În: Mic tratat de cardiologie, Ginghină C. Editura Academiei Române Bucureşti 2010: 527-553.

5. Arsenescu C, Stătescu C, Macovei L. Cardiologia intervențională la vârstnic: paticularități şi riscuri. În: Actualități în geriatrie, Alexa Ioana Dana. Editura „Gr. T. Popa" 2011: 125-136.
6. Carp C, Ginghină C. Bolile pericardului. În: Medicina Internă, red. Gherasim L, editia a II-a. Editura Medicală Bucureşti 2004: 557-600.
7. Braunwald E. Boala pericardică. În: Harrison-Medicină Cardiovasculară, red. Loscalzo J. Editura ALL 2013: 254-264.
8. LeWinter MM, Tischler MD. Pericardial diseases. În: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edition. Saunders Elsevier 2012: 1651-1671.

MIOCARDITA

CONSIDERAȚII GENERALE

Miocardita este considerată “unul dintre cele mai provocatoare diagnostice din cardiologie” (Braunwald) fiind o afecțiune dificil de recunoscut la debut, cu fiziopatologie încă puțin înțeleasă, fără un “standard de aur” diagnostic acceptat în mod general şi cu toate tratamentele disponibile actualmente controversate.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Miocarditele acute reprezintă afecțiuni cu caracter inflamator ale muşchiului cardiac, interesând miocitele dar şi țesutul interstițial, elementele vasculare şi pericardul. Definiția modernă include criterii histologice (criteriile Dallas), imunologice şi imunohistochimice (WHO/ISFC). Din punct de vedere histologic miocardita se caracterizează prin prezența la nivel miocardic a unui **infiltrat inflamator** asociat cu **necroză non-ischemică** şi/sau **leziuni degenerative** ale celulelor miocardice învecinate.

Cardiomiopatia inflamatorie este afecțiunea în care miocardita se asociază cu disfuncție cardiacă (WHO/ISFC) şi include subtipuri idiopatice, autoimune şi infecțioase. Miocardita acută este forma clinică cea mai frecventă, forma cronică (mai rară) prezentându-se de obicei ca o cardiomiopatie dilatativă.

Incidența este dificil de estimat. Formele fulminante sunt excepționale (5-10 cazuri la milionul de locuitori/an). Eckart et al, analizând pe durata a 25 de ani o serie necroptică de militari americani cu vârsta cuprinsă între 18 şi 35 ani în vederea evaluării cauzelor de deces, au observat faptul că peste 10% dintre aceştia prezintă histologic aspectul de miocardită.

Clasificare etiologică:

1) **Miocardite infecțioase** (cele mai frecvente): virale, bacteriene, rickettsiene, fungice, spirochetozice, produse de protozoare sau metazoare.

2) **Miocardite neinfecțioase**: mediate imun (alergeni, aloantigene, autoantigene) şi toxice.

Clasificare clinico-patologică (Lieberman et al):

– **Miocardita «fulminantă» (11%)**
  - şoc cardiogen sau moarte subită prin fibrilație ventriculară;
  - BEM : multiple focare de miocardită acută;
  - Posibilă vindecare completă în câteva săptămâni.

– **Miocardită acută «clasică» (74%)**
  - insuficiență cardiacă progresivă;
  - BEM: miocardită «activă» sau forma «de frontieră»;
  - Evoluție spre cardiomiopatie dilatativă.

– **Miocardită «cronic activă» (9%)**

– **Miocardită «cronică persistentă» (6%)**

Etiologia miocarditei/cardiomiopatiei inflamatorii

1. Miocardită infecțioasă

Bacteriană: Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Brucella;

Spirochetozică: Borrelia (boala Lyme), Leptospira (boala Weil);

Fungică: Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix;

Protozoare: Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania;

Paraziți: Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium;

Rickettsii: Coxiella burnetii (febra Q), R. rickettsii (febra pătată Rocky Mountain), R. tsutsugamuschi;

Viruşi ARN: enteroviruşi (Coxsackievirus A şi B), echoviruşi, polioviruşi, viruşii gripali A şi B, virusul sincițial respirator, urlian, virusul rujeolic, virusul rubeolic, virus hepatitei C, denga, virus febrei galbene, virusul rabic, virusul imunodeficienței umane 1;

Viruşi ADN: adenovirus, parvovirus B19 (PVB19), herpesvirusuri (virusul herpetic uman 6, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, virusul varicello-zosterian, virusul herpes simplex), variola etc.

2. Miocardita imună

Alergeni: anatoxina tetanică, vaccinuri, boala serului;

Medicamente (reacții de hipersensibilizare): penicilină, ampicilină, cefalosporină, tetraciclină, sulfonamide, colchicină, furosemid, diuretice tiazidice, isoniazidă, lidocaină, fenitoin, fenilbutazonă, metildopa, antidepresive triciclice, benzodiazepine, amitriptilină;
Alloantigene: rejetul transplantului cardiac;
Autoantigene (infecție-negativă)**:** limfocitică, cu celule mari;
Asociate cu afecțiuni autoimune sau imun-determinate: lupus eritematos sistemic, sclerodermie, polimiozită, artrita reumatoidă, febra reumatismală (reumatismul articular acut), sindromul Churg-Strauss, boala Kawasaki, granulomatoza Wegener, afecțiuni intestinale inflamatorii, miastenia gravis, diabet zaharat insulino-dependent; tireotoxicoză, sarcoidoză.

3. Miocardite toxice

Medicamente: amfetamină, cocaină, etanol, antraciclină, ciclofosfamidă, fluorouracil, litiu, catecolamine, interleukină-2;
Metale grele: cupru, fier, mercur (rară, uzual se acumulează intramiocardic);
Diverse: înțepatură de scorpion sau insecte (păianjen, albine, viespi); muşcătură de şarpe, intoxicație cu monoxid de carbon, inhalante, fosfor, arsenic, feocromocitom, beri–beri;
Agenți fizici: iradiere, şoc electric.

PATOGENIE

Cel mai bine precizată este patogenia miocarditei virale. Spectrul etiologic s-a modificat în ultimii ani de la infecțiile cu enterovirusuri şi adenovirusuri 9 (asociere explicată prin existența unui receptor transmembranar comun situat pe suprafața miocardiocitului) către infecția cu parvovirusul B19 şi herpesvirusul uman 6 (detectabile prin reacția de polimerizare în lanț - *Polymerase Chain Reaction* şi hibridizare in situ).

Evoluția miocarditei virale parcurge trei faze: **faza acută** (replicare virală, cu durata de zile), **faza subacută** (leziune acută a miocitelor, conducând la necroză, expunerea antigenelor intracelulare, cum este miozina şi activarea răspunsului imun al gazdei, cu invazie de celule *Natural Killer*, macrofage şi limfocite T, activarea citokinelor TNF_{alfa}, a interleukinelor 1 şi 6, precum şi a anticorpilor anti celule miocardice; durata săptămâni-luni) şi **faza cronică** (dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative în săptămâni-luni).

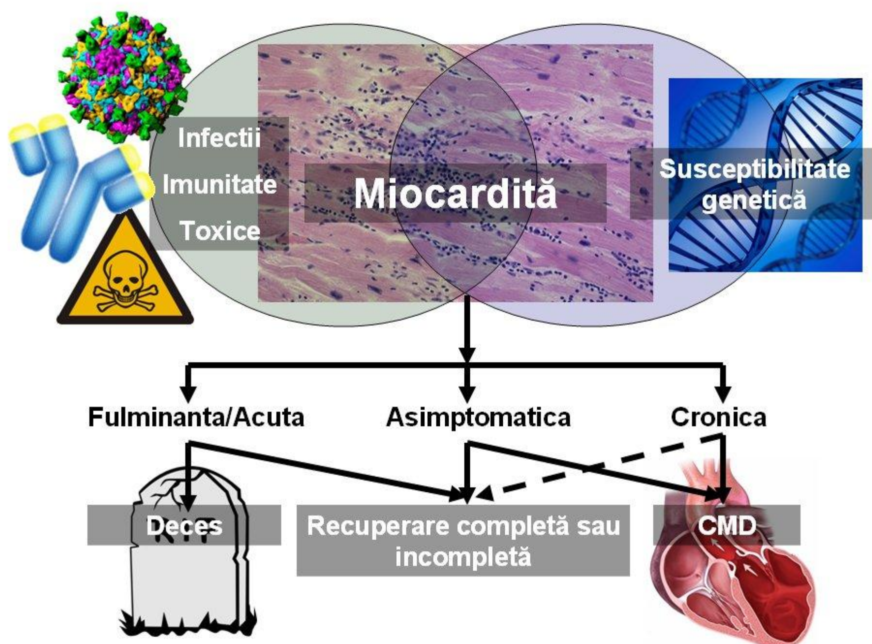


Fig. 1. Evoluția miocarditei (modificat după Dennert R et al, 2008).

DIAGNOSTIC

Cea mai sigură metodă de diagnostic este biopsia endomiocardică (BEM) care, pe lângă obiectivarea leziunilor specifice, permite totodată excluderea etiologiei ischemice.

a. Clinic

Din punct de vedere clinic, miocarditele se prezintă extrem de polimorf, în funcție de tipul etiologic, extensia şi localizarea leziunilor, vârsta pacientului şi eventuala patologie cardiacă asociată.

Debutul este de regulă insidios, prin simptome şi semne nespecifice, care urmează de regulă unui episod acut infecțios (fatigabilitate, astenie, dispnee, palpitații, sincope, dureri precordiale nespecifice). Alteori pot fi prezente simptomele bolii virale sau infecțioase: febră, mialgii, stare de curbatură, simptome din partea aparatului respirator.

Examenul aparatului cardiovascular obiectivează următoarele semne:

- tahicardie sinusală (prezentă în afara febrei) sau bradiaritmie inexplicabilă;

- zgomote cardiace asurzite cu galop ventricular (având semnificație de insuficiență ventriculară);
- suflu sistolic de insuficiență mitrală;
- frecătură pericardică;
- hipotensiune arterială;
- puls filiform.

Rar, examenul fizic poate fi normal după cum pot exista miocardite cu manifestări clinice specifice:

- dureri anginoase;
- simptome şi semne de insuficiență cardiacă acută;
- sincope repetitive prin bloc AV (miocardita produsă de virusul Epstein-Barr, rickettsii, difterie);
- şoc cardiogen.
- aritmii ventriculare severe cu risc de moarte subită;

Manifestări clinice asociate:

- pleuropericardită;
- pleurodinie;
- manifestări digestive;
- hepatită;
- meningită;
- limfadenopatii etc.

Criteriile diagnostice ale miocarditei acute

Manifestări clinice

- Durere toracică acută de tip pericarditic (simptomatologie de pericardită acută cu disfuncție de ventricul stâng) sau pseudo-ischemic (cu un caracter de constricție simulând un infarct miocardic acut dar cu angiografie coronariană normală);
- Apariție de novo (zile până la peste 3 luni), subacută/cronică (peste 3 luni) sau agravarea dispneei de repaus sau de efort şi/sau fatigabilitate cu/fără semne de insuficiență cardiacă stângă sau dreaptă;
- Insuficiență cardiacă acută febrilă inexplicabilă la un adult tânăr (rar); existența în antecedentele imediate a unui episod pseudo-gripal la 10-80% din cazuri;

- Palpitații şi/sau simptomele unei aritmii inexplicabile şi/sau sincopă şi/sau moarte subită (la subiecți tineri cu risc de moarte subită în 8.6-12%).
- Şoc cardiogen inexplicabil (forma fulminantă).

Criterii diagnostice

1. Electrocardiograma (ECG) / monitorizarea Holter

Apariție de novo pe ECG 12 derivații / monitorizarea Holter a oricărora dintre următoarele: bloc atrio-ventricular de grad I-III, bloc de ram stâng (lărgirea complexelor QRS prin tulburări de conducere intraventriculare), undă Q anormală, modificări ST-T (supradenivelare/subdenivelare ST, negativare undă T) mimând un infarct miocardic acut, reducerea amplitudinii undei R, microvoltaj, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară, fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară, oprire sinusală, asistolă. Testul de efort este contraindicat în miocardita acută !

2. Markeri de citoliză miocardică: creşterea nivelelor troponinelor T sau I.

3. Anomalii funcționale şi structurale nou apărute şi inexplicabile evidențiate imagistic (ecocardiografic/ angiografic/ CMR) inclusiv descoperirile incidentale la pacienți aparent asimptomatici: tulburări regionale sau globale de kinetică parietală sau a funcției diastolice cu/fără dilatare ventriculară, cu/fără îngroşare parietală, cu/fără revărsat pericardic, cu/fără trombi endocavitari.

4. Caracterizarea tisulară a cordului prin rezonanță magnetică (CMR)

Suspiciune clinică de miocardită dacă se identifică măcar un criteriu clinic şi măcar un criteriu paraclinic în absența unei leziuni coronariene detectabile angiografic (stenoză coronariană ≥ 50%) sau a unei afecțiuni cardiovasculare sau extra-cardiace pre-existente care pot explica simptomatologia (ex. valvulopatii, cardiopatii congenitale, hipertiroidism etc). Suspiciunea este cu atât mai mare cu cât este mai mare numărul criteriilor îndeplinite. Dacă pacientul este asimptomatic trebuie îndeplinite ≥2 criterii diagnostice.

Modificările secundare care susțin suspiciunea clinică de miocardită sunt următoarele:

- febră ≥38^{0}C la prezentare sau în ultimele 30 de zile înainte de prezentarea la medic cu sau fără manifestări de infecție respiratorie (frison, cefalee, dureri musculare, stare generală de rău) sau gastrointestinală (scăderea apetitului, grețuri, vărsături, diaree);
- perioada peri-partum;

- antecedente de diagnostic definit / suspiciune de miocardită;
- antecedente personale şi heredo-colaterale de astm bronşic alergic, alte alergii, afecțiuni autoimune extracardiace, expunere la agenți toxici;
- antecedente heredo-colaterale de cardiomiopatie dilatativă sau miocardită.

b. Explorări paraclinice

Scop: - diagnosticul pozitiv, inclusiv al formelor subclinice de boală;
- aprecierea contractilității miocardului;
- urmărirea evoluției bolii;
- aprecierea prognosticului.

Datele de laborator – sunt în general nespecifice. Se pot întâlni: leucocitoza, creşterea VSH (teste de inflamație pozitive). Enzimele de citoliză miocardică (CK, CK-MB, troponine, LDH) pot fi de asemenea moderat crescute. Modificarea raportului limfocitelor T helper/supresor. Diagnosticul nu impune obligatoriu căutarea prezenței bacteriilor sau a viruşilor în lichidele biologice, în miocard sau în culturi.

Testele serologice – creşterea titrului de anticorpi antimiocardici este frecventă, dar specifică doar în context clinic, utilitatea ei fiind contestată dacă nu se efectuează în faza acută de replicare virală. Se pot cerceta anticorpii antimiozină, antisarcolemă, antilaminină, antibetareceptori. Tehnica PCR (*Polymerase chain reaction*) este rapidă şi specifică, genomul viral fiind evidențiat în peste 40% din miocardite. În cazul miocarditelor cu altă etiologie decât cea virală explorarea biologică trebuie diversificată şi mult extinsă.

Electrocardiograma – este modificată în miocardite, deşi aceste modificări sunt oarecum nespecifice şi tranzitorii (vezi mai sus). **Atenție!** Unele modificări electrocardiografice pot fi datorate febrei, tulburărilor electrolitice, hipoxiei sau medicației. Au fost identificate modificări ECG asociate cu necesitatea recurgerii la transplant cardiac sau risc crescut de deces: prezența undelor Q, apariția unui nou BRS (QRS ≥ 120 ms), prelungirea QTc > 440 ms, axa QRS anormală şi prezența extrasistolelor ventriculare.

Biopsia endomiocardică (BEM) este metoda cea mai fidelă de diagnostic pozitiv, permițând totodată stabilirea oportunității tratamentului imunosupresiv. Efectuată de către echipe experimentate rata complicațiilor BEM e redusă (sub 1%).Valoarea metodei este limitată în cazul miocarditei cu leziuni focale. Recoltarea se poate face de la nivelul VD sau VS. Indicațiile BEM sunt:

insuficiența cardiacă rapid evolutivă, colagenoză, sarcoidoză, afectare imunoalergică sau absența oricărei etiologii aparente.

Criteriile Dallas evidențiază trei stadii histologice (Aretz H. Myocarditis: the Dallas criteria. Hum Pathol 1987; 18: 619–24): miocardită activă (limfocite +; mioliză +); miocardită „de graniță" (limfocite +, mioliză -); biopsie negativă (limfocite -, mioliză -). BEM permite precizarea distribuției şi importanței infiltratului focal / confluent / difuz, precum şi minim / moderat / sever.

c. Metode imagistice

Examenul radiologic toracic poate fi normal sau poate obiectiva prezența cardiomegaliei şi eventuala stază pulmonară.

Ecocardiografia este metoda cea mai utilă în obiectivarea dilatației cardiace şi în aprecierea funcției sistolice şi diastolice a VS. Miocardita se caracterizează ecocardiografic prin dilatație ventriculară, pereți subțiri, hipokinezie difuză, uneori tromboze intracavitare şi revărsat pericardic. Examenul ecocardiografic este nespecific dar permite excluderea altor etiologii (valvulare, alte cardiomiopatii, mai ales CMHO, sau restrictive) şi urmărirea evoluției bolii – în caz de evoluție favorabilă toate aceste modificări regresează în câteva săptămâni, în timp ce persistența lor sugerează prognosticul nefavorabil.

În **miocardita fulminantă** ecocardiografia evidențiază dimensiuni normale ale VS, alterarea semnificativă a fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) şi creşterea grosimii septale (aspect strălucitor) iar în **miocardita acută** dilatarea VS, alterarea semnificativă a FEVS cu o grosime septală normală.



Fig. 2. Cardiomiopatie dilatativă post-miocardită virală: radiografie toracică.

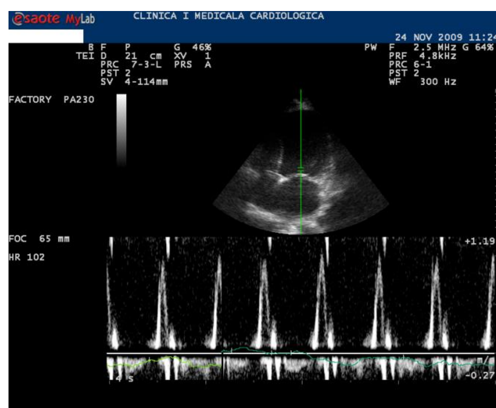


Fig. 3. Examen ecocardiografie: disfuncție diastolică de tip restrictiv (PWD).

Explorările radioizotopice. Scintigrama miocardică cu Gallium 67 este utilă pentru aprecierea prezenței/severității procesului inflamator de la nivelul miocardului. Anticorpii monoclonali antimiozină marcați cu Indium 111 se fixează pe miocitele necrozate şi aduc dovada întinderii necrozei. Ventriculografia radioizotopică se utilizează pentru a obiectiva anomaliile de contracție, aprecierea FEVS.

Rezonanța magnetică (CMR - *Cardiac magnetic resonance*) este o tehnică promițătoare (sensibilitate 76-100%, specificitate 91-100%) care permite diferențierea infarctului miocardic de miocardită în absența coronarografiei. În faza acută cu inflamație miocardică survine imaginea caracteristică de edem (T_2-ponderată). Studiul utilizează o combinație de secvențe de examinare gadolinium (Gd)- accentuate (precoce, „segmented inversion-recovery gradient-echo" care asigură un contrast mai bun miocard lezat- miocard indemn şi tardivă - *late gadolinium enhancement* - LGE). ~n LGE aspectele caracteristice ale miocarditei sunt: 1.distribuția intramurală marginală (rim-like) a Gd şi 2.distribuția subepicardică „tip petece" (*patchy*) a Gd. La pacienții cu boală ischemică, hiperaccentuarea implică aria endocardică iar o hiperaccentuare epicardică indică o etiologie "non-ischemică", sugerând inclusiv diagnosticul de miocardită (Fig. 4). CMR nu face diferență între leziunile acute şi cele cronice dar se corelează strâns cu leziunile histologice evidențiate de BEM, nu permite diagnosticul unor forme speciale (miocardita cu celule gigante sau miocardita eosinofilică), (evident) nu stabileşte diagnosticul prezenței sau a tipului de virus şi nici nu poate aprecia formele mai puțin severe de miocardită (are o rezoluție spațială limitată).

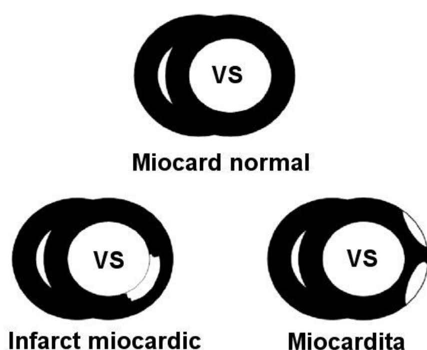


Fig. 4. Diferite aspecte ale accentuării tardive a Gd (*LGE* - CMR) la subiecții normali, cu infarct miocardic sau cu miocardită.

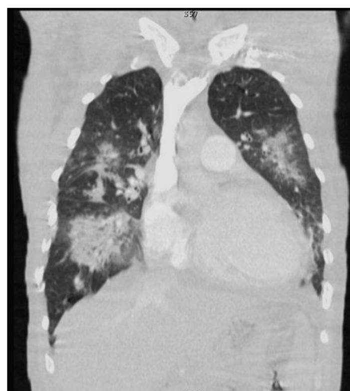


Fig. 5. Examen computer-tomografic la un pacient cu miocardită virală. Se observă prezența stazei pulmonare şi cardiomegalia.

d. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul diferențial al miocarditei se face cu următoarele afecțiuni:

- cardiomiopatiile dilatative de altă etiologie (alcoolică, ischemică – cu mențiunea că în această ultimă situație modificările de kinetică parietală decelate ecocardiografic sunt de obicei segmentare);
- stările postinfecțioase cu modificări electrocardiografice minime, nespecifice;
- modificări ECG induse de diselectrolitemii.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

La toți pacienții la care există suspiciunea clinică de miocardită trebuie luată în considerație efectuarea coronarografiei selective şi a BEM.

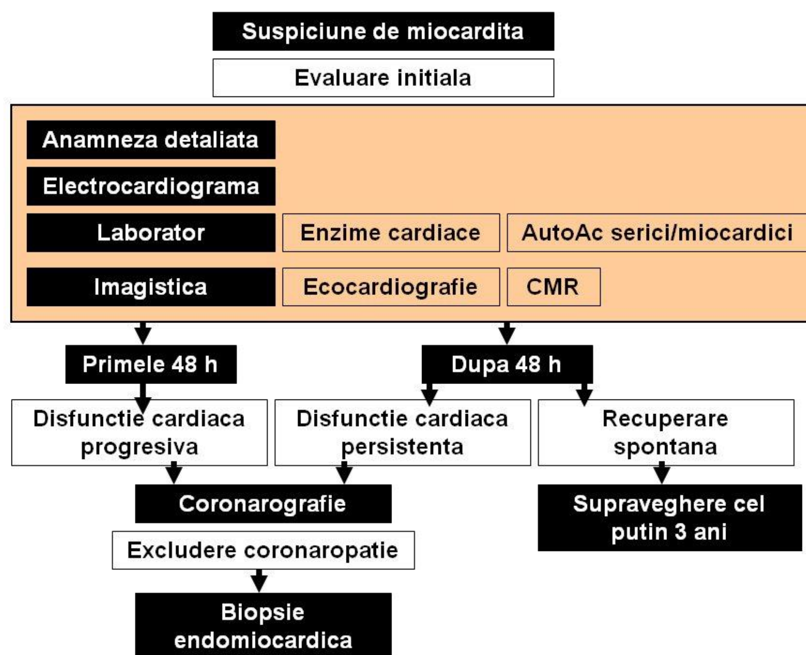


Fig. 6. Abordarea diagnostică a pacienților cu suspiciune de miocardită.

a. Non-farmacologică

Tratamentul miocarditei se face obligatoriu în condiții de spitalizare, de preferat în salonul de terapie intensivă cu monitorizarea electrocardiografică şi ecocardiografică a pacientului.

Repausul la pat este obligatoriu pe toată perioada febrilă şi până la atenuarea tahicardiei şi dispariția ritmului de galop. Efortul fizic trebuie evitat câteva săptămâni de la debutul miocarditei întrucât favorizează amplificarea procesului inflamator şi creşte mortalitatea. La sportivi efortul fizic va fi interzis 6 luni cu revenirea la antrenament după reevaluarea stării clinice.

Este indicat de asemenea regimul hiposodat.

b. Farmacologică

Tratamentul medicamentos se va face în funcție de etiologia miocarditei, forma clinică şi eventualele complicații existente la momentul respectiv.

Tabelul I. Tratamentul miocarditei acute

Pacient instabil hemodinamic	Pacient stabil hemodinamic
• Internare USTACC/USTICC şi monitorizare; • Tratamentul insuficienței cardiace acute; • Suport mecanic circulator: contrapulsație aortică cu balon, dispozitiv de asistare a ventriculului stâng (LVAD) / biventricular (Bi-VAD, ex Thoratec), ECMO; • Transplant cardiac.	• Internare USTACC/USTICC şi monitorizare (risc de BAV sever/aritmie/ICA); • Diuretice +/- IECA +/- BRA +/- BB • Anticoagulante (trombii apar la 25% din cazuri) ; • NSAID în caz de pericardită (aspirina de preferat, celelalte cresc mortalitatea); • Antiaritmice / cardiostimulare / ICD (?) / lifevest (*wearable cardioverter defibrilator*) • Tratament imunosupresor (steroizi +/- azathioprina +/- ciclosporina în miocarditele virus-negative); • Tratament imunomodulator: antiviral; vaccinuri (?); imunoglobuline în doze mari (eficiență la copii ?); imunoaspirația proteinei A (?); interferon-beta (Betaferon) sau interferon alfa 2.

Legendă: USTACC/USTICC – Unitate de Supraveghere şi Tratament Avansat al pacienților Cardiaci Critici/ Unitate de Supraveghere şi tratament Intensiv al pacienților Cardiaci Critici; ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation; BAV - bloc atrio-ventricular; ICA – insuficiență cardiacă acută; IECA – inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei; BRA – blocant al receptorului angiotensinei; BB – betablocant; NSAID – antiinflamatorii nonsteroidiene; ICD – cardioverter-defibrilator implantabil.

Tratamentul insuficienței cardiace se va face conform regulilor clasice, cu menționea că digitala trebuie evitată sau, dacă este absolut necesară, administrată cu foarte multă prudență dat fiind riscul de a precipita aritmiile ventriculare, a exacerba producția de citokine pro-inflamatorii şi de a limita doza maximă tolerată de betablocant prin inducerea bradiaritmiei. **Atenție** la factorii care pot precipita toxicitatea digitalei (hipoxia, diselectrolitemiile, acidoza etc)!

Se preferă inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei sau blocanții receptorilor de angiotensină, diureticele de ansă, antialdosteronicele (eplerenona, spironolactona) şi betablocantele (acestea au şi acțiune antiaritmică, cel mai util fiind carvedilolul). Uneori se impune administrarea dopaminei sau dobutaminei în formele ce evoluează cu insuficiență cardiacă acută sau cu debit cardiac scăzut. Nu este stabilită clar procedura de întrerupere a terapiei destinată insuficienței cardiace după recuperarea funcției ventriculare.

Pentru tratamentul tulburărilor de ritm se preferă betablocantele sau amiodarona, cu evitarea preparatelor inotrop negative (anticalcicele) şi a antiinflamatoarelor non-steroidiene (se administrează doza cea mai redusă doar la pacienții cu miopericardită la care se poate administra şi colchicină).

Medicația antivirală (acyclovir, gancyclovir, valacyclovir) este puțin eficace. Este utilă implicarea medicului infecționist în deciziile terapeutice din aceste cazuri. Administrarea corticoterapiei este controversată şi are indicații de excepție. Este total contraindicată în perioadele acute al miocarditelor virale (stimulează replicarea virală şi reduce mecanismele de apărare). Poate fi administrată perioade scurte şi doze mici în cazul prezenței tulburărilor de conducere sau coexistenței revărsatului pericardic, în miocardita din sarcoidoză şi în miocarditele eozinofilice infecție-negativă sau miocarditele toxice (dacă se asociază disfuncția ventriculară şi aritmiile).

Medicația imunosupresivă are ca bază patogenică mecanismul autoimun din miocardite. Administrarea acestei medicații necesită însă în prealabil confirmarea diagnosticului prin BEM. Se utilizează ciclosporina sau azathioprinul asociate corticoterapiei. Rezultatele sunt îndoielnice.

Bolnavii cu miocardită acută necesită urmărire clinică, ECG şi ecocardiografică la 3-6 luni. În cazul creşterii persistente a enzimelor şi reducerii progresive a funcției ventriculului stâng se recomandă efectuarea BEM.

c. Intervenţională şi chirurgicală

Tratamentul intervenţional care poate fi utilizat în miocardite cuprinde cardiostimularea electrică (blocurile atrio-ventriculare apar mai des în miocardita din boala Chagas şi mai rar în cea din boala Lyme), implantarea unui defibrilator intern (ICD) indicată după un şoc cardio-pulmonar resuscitat sau utilizarea resincronizării cardiace (CRT+D) în cazul restricţionării funcţiei cardiace, dar cu prudenţă deoarece se poate produce o ameliorare hemodinamică semnificativă doar cu tratamentul destinat insuficienţei cardiace. CRT este utilă însă în cazul sarcoidozei miocardice şi a miocarditei cu celule mari unde prognosticul este rezervat.

Ca o punte spre transplantul cardiac se pot utiliza dispozitivele de asistare ventriculară (LVAD) sau biventriculară (Bi-VAD) precum şi ECMO, care trebuie utilizate cât mai precoce în miocardita fulminantă în care terapia farmacologică maximală eşuează.

Transplantul cardiac (utilizat în 1-8% din cazuri) a ridicat iniţial probleme legate de riscul de creştere a rejetului şi a mortalităţii, temeri infirmate de datele recente.

PROGNOSTIC

Miocarditele pot avea următoarele posibilităţi evolutive:

- evoluţie spre vindecare (50%) în 2-4 săptămâni. De menţionat că în pofida vindecării clinice semnele ECG pot persista. Vindecarea se confirmă clinic, biologic, ECG, ecocardiografic.
- evoluţie spre disfuncţie cardiacă persistentă cu complicaţii: insuficienţă cardiacă congestivă, tulburări de ritm sau de conducere (25%).
- evoluţie spre deteriorare acută, moarte subită (prin TV sau FV sau printr-o tulburare severă de conducere) sau progresie spre cardiomiopatie dilatativă cu necesar de transplant cardiac (12-25%).

Prognosticul este dificil de apreciat întrucât examenul definitoriu – biopsia endomiocardică (BEM) se efectuează la un număr restrâns de pacienţi.

MESAJE FINALE

- Miocardita este "unul dintre cele mai provocatoare diagnostice din cardiologie".

- Cea mai sigură metodă de diagnostic este biopsia endomiocardică (BEM) care, pe lângă obiectivarea leziunilor specifice, permite totodată excluderea etiologiei ischemice.
- Prognosticul este dificil de apreciat.
- Tratamentul principal este igieno-dietetic şi adresat manifestărilor de insuficiență cardiacă acută.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al. Diseases ESoCWGoMaP. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013*;* 34: 2636-2648.
2. Costache I, Petriş A (sub redacția). Medicină internă. Note de curs. Ed. Pim, Iaşi 2011.
3. Andréoletti L et al. Viral causes of human myocarditis. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2009; 102: 559–568
4. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-695.
5. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004; 141: 829-34.
6. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2073–2082.
7. Baughman KL. Diagnosis of Myocarditis. Death of Dallas Criteria. *Circulation.* 2006; 113: 593-595.
8. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010; 52: 274–288.
9. Cooper Jr LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1526-38.
10. Di Bella G, Giudice Clo, Di Matteo I, Lentini S. Acute Myocarditis: From Clinical Presentation to Cardiac Imaging. *Recent Patents on Medical Imaging*, 2010; 2: 1-4.

11. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-1398.
12. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. for the International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53; 1475-1487.
13. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-232.
14. Kindermann I, Barth Ch, Mahfoud F, Ukena Ch, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779–92.
15. Schultheiss H-P, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2616–2625.

CARDIOMIOPATII

CONSIDERAȚII GENERALE

Cardiomiopatiile (CM) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin afectarea inițială şi predominantă a miocardului.

Definiția exclude afectarea miocardică secundară bolilor valvulare, cardiopatiei ischemice, HTA sistemice sau pulmonare şi malformațiilor congenitale. De asemenea miocardita (afectarea inflamatorie a miocardului) prezintă caractere anatomoclinice şi etiologice specifice care îi conferă autonomie distinctă față de cardiomiopatii. CM reprezintă una din cauzele frecvente de insuficiență cardiacă.

Clasificarea CM

Didactic, 2 clasificări sunt mai importante: cea **etiologică şi cea morfofuncțională.**

Din punct de vedere **etiologic** CM se împart în:

- **Idiopatice (primare)** – de cauză încă necunoscută (CM dilatativă idiopatică, CM hipertrofică, CM restrictivă, endomiocardofibroza, CM aritmogenă a VD etc)
- **De cauză neclară,** în context clinic particular – ex. CM peripartum
- **Secundare** - unor afecțiuni metabolice, endocrine, nutriționale, sistemice (colagenoze), hematologice, neuro-musculare, agenți fizici, iradiere

Clasificarea morfofuncțională are la bază caracteristicile fiziopatologice (hemodinamice) principale aşa cum au fost definite de către Goodwin şi le împarte în:

- **CM dilatative** – caracterizate prin diminuarea funcției sistolice, dilatație camerală (uni sau biventriculară), stază pulmonară şi ulterior sistemică.
- **CM hipertrofice** – în care anomalia principală o reprezintă hipertrofia disproporționată a VS, uneori şi a VD urmată de alterarea funcției diastolice, funcția sistolică fiind normală sau chiar exagerată.
- **CM restrictive (infiltrativ-restrictive)** – caracterizate prin afectarea miocardului nehipertrofică şi nedilatativă, eventual şi a endocardului,

însoțită de diminuarea funcției diastolice şi păstrarea funcției sistolice (cel puțin inițial).

De reținut este faptul că de obicei, majoritatea CM (primitive sau secundare, dilatative, restrictive sau hipertrofice) evoluează în final spre insuficiență cardiacă congestivă, prin disfuncție predominant sistolică sau diastolică, în raport cu profilul hemodinamic.

În 2006, American Heart Association actualizează clasificarea cardiomiopatiilor, grupându-le în două categorii principale în funcție de afectarea predominantă:

- **Cardiomiopatii primare** – în care afectarea este în totalitate sau predominant limitată la muşchiul cardiac şi care sunt împărțite la rândul lor în genetice (CM hipertrofică, CM aritmogenă de VD, VS non-compact, anumite glicogenoze, defecte de conducere, miopatii mitocondriale, canalopatiile – sdr QT lung, sdr Brugada), non-genetice sau mixte (CM dilatativă şi restrictivă) şi dobândite (CM inflamatorie – miocardita, CM indusă de stress – Tako-tsubo, CM peripartum, CM indusă de tahicardie).
- **Cardiomiopatii secundare** – în care afectarea miocardică face parte dintr-o multitudine de afecțiuni sistemice generalizate.

Clasificarea actuală a Cardiomiopatiilor de către Societatea Europeană de Cardiologie ia în considerare determinismul genetic al acestor afecțiuni, pe baza fenotipurilor specifice morfologice şi funcționale, fiecare dintre acestea fiind împărțite în forme familiale şi non-familiale şi ulterior clasificate suplimentar în funcție de identificarea sau nu a defectului genetic sau a mecanismului fiziopatologic implicat:

- CM hipertrofică
- CM dilatativă
- CM aritmogenă de VD
- CM restrictivă
- CM neclasificate

I. CARDIOMIOPATIILE DILATATIVE

DEFINIȚIE

Cardiomiopatiile dilatative (CMD) reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate prin dilatația cavităților cardiace (având diferite cauze) asociată cu insuficiență contractilă primară (respectiv scăderea parametrilor care caracterizează funcția sistolică ventriculară).

Termenul de cardiomiopatie ischemică, folosit des în prezent se referă la dilatația cardiacă secundară unei afectări coronare cronice (cu sau fără infarct de miocard în antecedente), situație în care afectarea contractilității nu este primară, ci secundară ischemiei.

PATOGENIE

Se consideră că aproximativ 50% dintre cardiomiopatiile dilatative au substrat genetic, cu transmitere autosomal dominantă. Genele afectate şi implicate în apariția CMD, codifică anumite proteine care intervin în controlul rezistenței mecanice a miocitelor şi a joncțiunilor intracelulare. Există 6 grupe majore de molecule afectate:

- ✓ Proteine ale anvelopei şi laminei nucleare
- ✓ Proteine sarcomerice
- ✓ Proteine care intervin în formarea citoscheletului
- ✓ Proteine care intervin în formarea joncțiunilor intercelulare de tip ”adherens”
- ✓ ADN mitocondrial
- ✓ Canale ionice.

Cazurile de CMD pentru care s-a dovedit clar substratul genetic fac parte dintr-o serie de sindroame complexe – ex distrofiile musculare. Deşi testarea genetică nu este încă o rutină în diagnosticul etiologic al cardiomiopatiilor, este totuşi indicată în acele situații în care substratul genetic al afecțiunii este evident, iar sfatul genetic ulterior ar fi util (ex. CMD asociate cu tulburări de conducere la vârstă tânără şi cu anomalii musculoscheletice (sdr Emery – Dreyfuss).

Din punct de vedere **etiologic**, CMD pot fi:

- **Primitive (idiopatice)** – de cauză necunoscută.

- **Secundare:** unor toxice (alcool, cocaină, cobalt, chimioterapice, fenotiazine, agenți antivirali), unor anomalii metabolice (deficiențe nutriționale, diabet zaharat) endocrine (hipotiroidie, acromegalie, tireotoxicoză, b. Cushing), prin tulburări electrolitice (hipocalcemie), inflamatorii şi infecțioase (bacteriene, virale, fungice, parazitare), inflamatorii dar noninfecțioase (colagenoze, sarcoidoza, CM peripartum), neuromusculare (distrofiile musculare, ataxia Friedreich), familiale.

CMD idiopatică reprezintă prototipul în ceea ce priveşte fiziopatologia clinică, diagnosticul şi tratamentul, pentru întregul grup de CMD.

Cardiomiopatia dilatativă idiopatică este o boală miocardică primară de cauză necunoscută, caracterizată prin 2 elemente: dilatația VS sau biventriculară şi scăderea parametrilor de funcție contractilă.

Etiopatogenia rămâne necunoscută, dar se iau în considerare 3 mecanisme de bază: a) miocardita virală, b) anomaliile imune şi c) factori familiali şi genetici.

Anatomopatologic se constată dilatarea cavităților cardiace cu pereți subțiri dar cu hipertrofie miocitară şi prezența fibrozei (microscopic). Valvele sunt normale dar cu dilatare de inel valvular secundară dilatației ventriculare. Pot fi prezente trombozele intracavitare. Circulația coronariană este obişnuit normală.

Din punct de vedere fiziopatologic, insuficiența contractilă primară face ca fibra miocardică (cu depresie primară a contractilității) să fie supusă unei sarcini excesive. Cordul recurge la mecanismul compensator diastolic şi se dilată, crescând (pentru scurt timp însă) forța de contracție (mecanismul Franck Starling). Dilatația se realizează prin creşterea presiunii de umplere a VS, care se va transmite retrograd spre atrii şi ulterior spre venele pulmonare şi sistemice.

De reținut că, inițial, în CMD idiopatică (spre deosebire de celelalte CMD), complianța ventriculară este mare.

În timp însă dilatația ventriculară excesivă anulează avantajul mecanismului diastolic şi devine nocivă. Dilatația afectează aparatele valvulare mitral şi tricuspidian ducând la apariția regurgitărilor valvulare, care vor contribui suplimentar la reducerea debitului sistolic efectiv. Pe măsură ce dilatația progresează complianța ventriculară diminuă, fiind necesare presiuni de umplere mai mari. Creşte tensiunea parietală şi necesarul de oxigen al miocardului. Insuficiența expulziei duce la creşterea volumului telesistolic ventricular. Ca reacție

compensatorie la scăderea debitului cardiac apare tahicardia. Disfuncția sistolică devine simptomatică clinic la valori ale FE sub 40%.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Se consideră că o CMD evoluează în 3 stadii clinice:

- Stadiul asimptomatic – când afecțiunea poate fi suspicionată cu ocazia unui examen clinic general de rutină (un suflu de regurgitare, tahicardie, ritm de galop), modificări ekg neexplicate, cardiomegalie pe radiografia toracică. Pacienții pot rămâne în acest stadiu ani de zile.
- Stadiul simptomatic. Debutul poate fi insidios (cu simptome de debit cardiac scăzut) sau brusc (astm cardiac, edem pulmonar acut, aritmii cu caracter paroxistic sau chiar moarte subită). Cele mai frecvente simptome de debut sunt fatigabilitatea şi dispneea de efort progresivă. Uneori apar dureri toracice anterioare, atipice pentru boala coronariană.
- Stadiul de boală severă – manifestată prin simptome şi semne de insuficiența ventriculară stângă, inițial prezente doar la efort, ulterior şi în repaus, iar în final decompensarea cardiacă devine globală. Insuficiența cardiacă dreaptă izolată este excepțională într-o cardiomiopatie dilatativă!

La examenul fizic se constată: cardiomegalie cu impuls apical slab, impuls presistolic atrial stâng, uneori impuls ventricular drept, tahicardie sinusală (rezistentă la tratament), tulburări de ritm (ESV, fibrilație/flutter atrial), ritm de galop atrial şi/sau ventricular), sufluri de regurgitare (mai ales mitrală), uneori dedublare paradoxală de zg 2, puls periferic slab, stază pulmonară, semne de HTP, stază venoasă sistemică, hepatomegalie, edeme, ascită.

b. Explorări paraclinice – cuprinde metode noninvazive şi invazive.

Metode noninvazive:

Electrocardiograma – este întotdeauna modificată, dar aspectele sunt nespecifice. Se pot întâlni: modificări ST-T cu caracter primar, pseudoHVS, BRS, unde Q patologice (aspect de pseudoinfarct datorită fibrozei miocardice), aritmii atriale şi ventriculare. Tahicardia sinusală este constant prezentă ca semn de disfuncție ventriculară stângă. Blocurile AV sunt rare dar posibile, mai ales în anumite etiologii particulare (ex. sarcoidoză).

Examenul radiologic convențional – evidențiază cardiomegalia şi eventual, staza pulmonară asociată, revărsate pleurale.

Ecocardiografia 2D, M mod, Doppler - reprezintă explorarea noninvazivă cea mai importantă. Evidențiază cavități dilatate, pereți subțiri, hipokinezie difuză (scăderea fracției de ejecție şi de scurtare a VS), valve normale, însă cu regurgitări valvulare mitrală şi tricuspidiană. Uneori sunt prezenți trombi intracavitari ce pot fi surse de embolii. Este apreciată prezența şi severitatea hipertensiunii pulmonare. Ecocardiografia permite aprecierea funcției sistolice şi diastolice a VS precum şi evoluția acestor parametri sub tratament, lucru important pentru aprecierea prognosticului. Evaluarea funcției diastolice cu evidențierea unui pattern de tip restrictiv sau pseudonormal sunt factori de prognostic negativ.

Metodele nucleare au importanță pentru diagnosticul pozitiv şi diferențial al CMD cât şi pentru evaluarea disfuncției ventriculare.

Ventriculografia izotopică (hematii marcate cu Tc 99m) obiectivează dilatația biventriculară şi scăderea globală a contractilității.

Scintigrama de perfuzie miocardică (Tl 201 , SESTA MIBI Tc 99m) este utilă pentru diagnosticul etiologiei ischemice a CMD. În CMD idiopatică imaginea scintigrafică de perfuzie a VS este normală în repaus cu o FE scăzută.

Scintigrama de captare miocardică (Ga 67 sau Ac antimiozină marcați cu In 111) obiectivează zonele de inflamație miocardică utilă în cazul CMD postmiocardită virală.

Rezonanța magnetică nucleară, deşi de mare precizie, nu este încă utilizată în mod curent.

Metodele invazive:

Cateterismul cardiac – apreciază presiunile de umplere ventriculare şi atriale stângi şi presiunea din capilarul pulmonar, care de regulă sunt crescute.

Coronarografia este utilă pentru diferențierea CMD idiopatice de cea ischemică.

Biopsia endomiocardică se efectuează în scopul confirmării/excluderii unei forme secundare de CMD sau când există suspiciunea unei miocardite cronice.

Biopsia musculocutanată – devine utilă atunci când se suspicionează drept cauză a CMD o colagenoză sau vasculită.

Diagnosticul de laborator într-o cardiomiopatie dilatativă include:

- Determinarea funcției renale şi a electroliților serici (Na, K, fosfor, calciu)
- Determinarea funcției hepatice
- Evaluarea unei eventuale disfuncții tiroidiene
- Investigații autoimune – vizând o anume etiologie
- Determinarea neuro-peptidelor (BNP, pro-BNP) – biomarkeri eliberați la nivel miocardic ca răspuns la stressul parietal. Valori ale BNP peste 400 pg/ml şi NT pro-BNP peste 2000 pg/ml sunt elemente de prognostic nefavorabil.
- Determinarea interleukinei 6 şi a noradrenalinei se corelează cu severitatea bolii.
- Determinări suplimentare în funcție de etiologie – AVM, metanefrine serice şi urinare.

Diagnosticul pozitiv de CMD idiopatică este unul de excludere: prezența dilatației cardiace cu funcție sistolică diminuată în absența oricărei alte cauze de dilatație cardiacă.

Diagnosticul diferențial se face în principiu cu toate celelalte cauze de insuficiență cardiacă cu disfuncție predominent sistolică (leziuni valvulare, HTA, boli congenitale, cardiomiopatia ischemică, CMD secundare).

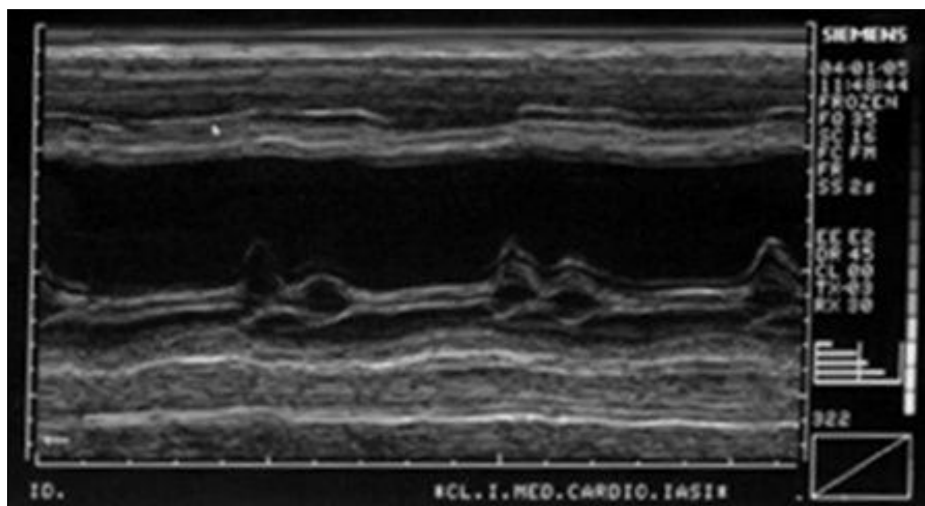


Fig. 1. Imagine ecocardiografică M-mod în care se evidențiază septul IV cu îngroşare sistolică redusă, VS dilatat, VM cu deschidere limitată prin debit şi închidere incompletă.



Fig. 2. O înregistrare eco 2D în incidență subcostală a unei cardiomiopatii dilatative (se observă VS dilatat cu pereți subțiri), la care se asociază prezența lichidului pericardic.



Fig. 3. Ecocardiogramă 2D: aspect de tromb intraventricular drept într-o cardiomiopatie dilatativă.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul CMD idiopatice este complex şi puțin specific suprapunându-se pe tratamentul insuficienței cardiace.

Obiective:

- prevenirea şi tratamentul insuficienței cardiace;
- controlul aritmiilor;
- prevenirea/tratarea tromboembolismului pulmonar;
- controlul factorilor patogenici – când este posibil.

Transplantul cardiac constituie soluția terapeutică principală în această afecțiune, restul metodelor avînd doar rol paleativ!

a. Nonfarmacologică. Tratamentul nonfarmacologic cuprinde o serie de măsuri igieno-dietetice:

- reducerea activității fizice la minimum;
- repaus la pat în perioadele de decompensare;
- reducerea aportului de sare în raport cu gradul insuficienței cardiace – în caz de anasarcă regimul Kempner poate aduce ameliorare clinică evidentă prin reducerea mai rapidă a retenției hidrosaline;
- suprimarea alcoolului şi fumatului. De obicei, în cazul CMD de etiologie alcoolică abstinența se asociază cu ameliorare clinică şi hemodinamică.

b. Farmacologică. Tratamentul medicamentos are în vedere în special tratamentul insuficienței cardiace

– se vor folosi diuretice (pentru controlul dispneei şi al retenției hidrosaline, dar nu sunt necesare la pacientul asimptomatic şi fără edeme); Atenție la tuburările electrolitice ce pot fi determinate de excesul de diuretice! Antialdosteronicele au indicație de elecție şi datorită efectului lor antifibrozant.

– Terapia cu vasodilatatoare: inhibitorii de enzimă de conversie sau combinația hidralazină cu nitrați. IECA se vor administra precoce, la apariția primelor semne de insuficiență ventriculară stângă (unii spun chiar în stadiul de disfuncție VS latentă), în doze progresive, prin tatonare. IECA cresc toleranța la efort, FE şi DC, prelungind supraviețuirea.

– Medicația inotrop pozitivă e utilă dacă manifestările de insuficiență cardiacă nu sunt controlabile numai cu IECA şi diuretice. Digitala, pe lângă efectul inotrop pozitiv, modulează activarea neuroumorală excesivă.

– Tratamentul cu betablocante – vizează efectele defavorabile ale activării simpatoadrenergice, reducerea frecvenței cardiace şi a necesarului de oxigen miocardic, reducerea efectelor catecolaminelor la nivel cardiac (în special

aritmogene), reducerea vasoconstricției periferice de natură simpatică, creşterea densității betareceptorilor adrenergici intramiocardici. Preparatele care şi-au dovedit eficiența în aceste direcții sunt: metoprolol, carvedilol, bisoprolol, bucindolol. Tratamentul se începe cu doze mici care vor fi crescute progresiv, în funcție de toleranța clinică.

– Terapia anticoagulantă se adresează cazurilor cu risc emboligen (sistemic sau pulmonar) crescut (cardiomegalie importantă cu trombi vizualizați ecografic, istoric de tromboembolism)

– Terapia antiaritmică ridică unele probleme pentru practician, întrucât majoritatea antiaritmicelor folosite au avut rezultate neconcludente. Sunt de evitat preparatele cu efect proaritmic sau inotrop negativ. Majoritatea autorilor recomandă amiodarona în doze mici (200 mg/zi) ca fiind cea mai eficientă în prevenirea aritmiilor ventriculare şi a morții subite.

– Terapia imunomodulatoare vizând componenta de agresiune autoimună nu a dat rezultate.

Urmărirea tratamentului cuprinde: măsurarea zilnică a greutății corporale, frecvența cardiacă, TA în clino şi ortostatism, INR (în cazul pacienților aflați sub medicație anticoagulantă orală), funcția renală şi electroliții, ecg, monitorizare Holter.

c. Intervențională

În cazul blocurilor atrioventriculare, dacă se impune, se va recurge la cardiostimulare electrică permanentă sau la terapie de resincronizare dacă există indicații (BRS cu durata QRS alungită peste 0,12 sec şi FEVS sub 30%, cu fenomene de insuficiență cardiacă clasa III-IV refractară la terapia medicamentoasă).

Cardiodefibrilatorul implantabil este indicat ca metodă de prevenție secundară la pacienții cu CMD şi stop cardiorespirator resuscitat, implicit cu risc crescut de moarte subită (pacienți cu diametrul telediastolic al VS peste 70 mm, episoade de TV nesusținută la monitorizarea Holter 24 de ore şi FEVS sub 30%).

d. Chirurgicală. Metodele de tratament chirurgical nu sunt de rutină. Se pot lua în discuție: cardiomioplastia dinamică, ventriculectomia parțială (operația Batista), iar pentru stadiile terminale rămâne ca alternativă unică transplantul cardiac.

Transplantul cardiac are indicație de elecție la pacienții cu CMD idiopatică, rezultatele cele mai bune fiind obținute la pacienții sub 60 de ani cu insuficiență cardiacă refractară în pofida medicației optime şi fără afectarea altor organe.

Contraindicațiile transplantului de cord:

- Vârsta peste 60 de ani (contraindicație relativă)
- Coexistența insuficienței renale (împiedică administrarea ciclosporinei după transplant)
- Rezistențe arteriolare pulmonare crescute peste 8 U Wood
- Insuficiența hepatică
- Antecedente de afecțiuni maligne
- Boli infecțioase active
- Ulcere digestive active
- Alcoolismul
- Tulburări psihice
- Diabetul insulinodependent (contraindicație relativă)
- Sfatul genetic – la pacienții cu CMD familială şi rudele de gradul I ale acestora.

Complicațiile principale sunt reprezentate de: embolii sistemice şi/sau pulmonare, aritmii (atriale şi/sau ventriculare), moartea subită.

PROGNOSTIC

Evoluția este lent progresivă spre insuficiență cardiacă congestivă şi deces şi se întinde pe o durată variabilă (luni, ani).

Prognosticul şi mortalitatea sunt influențate în principal de gradul disfuncției ventriculare (FE sub 30%), de gradul cardiomegaliei şi severitatea aritmiilor ventriculare. Alți indicatori de prognostic nefavorabil sunt: vârsta tânără (sub 40 de ani), prezența sincopelor, a galopului ventricular persistent, bloc av gr.I, II, BRS, hipoNa sub 130 mEq/l, concentrații plasmatice crescute de NA, renină, peptid natriuretic atrial, presiunea în capilarul pulmonar (PCP) peste 20 mmHg, index cardiac sub 2,5 L/mp.

FORME PARTICULARE DE CARDIOMIOPATIE DILATATIVĂ

CARDIOMIOPATIA ALCOOLICĂ

DEFINIȚIE

Cardiomiopatia alcoolică (CMA) reprezintă o formă de CMD determinată de consumul cronic şi abuziv de alcool. Poate fi considerată cea mai frecventă formă de CMD secundară.

ETIOPATOGENIE

Consumul de alcool, atât acut cât şi cel cronic are efecte secundare la nivel cardiac care sunt consecința a 3 mecanisme: efect toxic direct al alcoolului (sau indirect prin intermediul metabolitului intermediar – acetaldehida) asupra miocardului ventricular, deficit de tiamină (asociat frecvent etilismului cronic) la care se mai adaugă efectul toxic al unor aditivi din băuturile alcoolice (ex cobaltul utilizat la distilarea berii). Alcoolul deprimă în principal funcția contractilă a miocardului, efect care este parțial reversibil. La nivel intracelular alcoolul şi mai ales metabolitul său (acetaldehida) intervine în fosforilarea oxidativă la nivel mitocondrial şi de asemenea în metabolismul intracelular al calciului. Eliberarea radicalilor liberi de oxigen este un alt mecanism care potențează injuria celulară. La acestea se mai adaugă şi defectul de sinteză al proteinelor miocitare. Efectul global este disfuncția diastolică care survine precoce la consumatorii cronici de alcool, precedând uneori dilatația VS. În evoluție se instalează şi disfuncția sistolică care poate fi reversibilă dacă consumul de alcool este stopat. În periferie, atât alcoolul cât şi acetaldehida provoacă vasodilatație. La nivel cardiac stimularea simpatică excesivă indusă de alcool poate fi cauză de aritmii (atât atriale cât şi ventriculare).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul CM alcoolice se bazează pe asocierea elementelor clinice şi paraclinice de CMD cu abuzul cronic de alcool, după eliminarea altor cauze care ar fi putut determina dilatația cardiacă. Boala survine preponderent la sexul masculin, vârstele mai afectate fiind 35 – 55 ani, dar poate apare şi la femei de obicei după menopauză.

a. clinic

Cardiomiopatia alcoolică se comportă ca orice cardiomiopatie dilatativă, însă pentru diagnosticul de CMA câteva elemente sunt esențiale:

- consum de alcool cronic şi excesiv (80g/zi, minimum 5 ani);
- prezența altor stigmate de etilism cronic (rinofima, eritroza pometților) sau a altor afectări concomitente datorate alcoolului (hepatopatie alcoolică, polinevrită etanolică); uneori sunt prezente simptome caracteristice psihozei etanolice.

b. paraclinic reținem ca elemente particulare:

- markerii consumului cronic de etanol: gamaglutamil transpeptidaza (GGT) crescută şi macrocitoza (VEM peste $100\mu^3$). Tulburările electrolitice de tip hipopotasemie sau hipomagneziemie sunt frecvente la alcoolici în general fiind implicate în aritmogeneză. Restul explorărilor nu diferă de cardiomiopatia dilatativă.

Reținem faptul că mare parte din modificările imagistice obiectivate la pacientul cu CMA (ecg, eco) pot fi reversibile după oprirea completă a consumului de alcool.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Esențial în abordarea terapeutică a pacientului cu CMA este suprimarea imediată şi definitivă a consumului de alcool. Abstinența cu cât este instituită mai precoce în evoluția bolii are şanse de reversibilitate a acesteia.

Tratamentul este în esență acelaşi ca în CMD de alte etiologii. Menționăm câteva particularități: corecția hipopotasemiei şi hipomagneziemiei frecvente la această categorie de pacienți, tratamentul anticoagulant este în general riscant din cauza riscului de sângerare în caz de coexistență a afectării hepatice concomitente. De asemenea trebuie luată în considerare administrarea de tiamină, dat fiind deficitul de vitamină B1 implicat în patogenia bolii.

EVOLUȚIE ŞI PROGNOSTIC

Pot fi bune dacă pacientul este diagnosticat precoce şi dacă se întrerupe complet consumul de alcool. Abstinența totală în fazele precoce ale bolii duce la normalizarea parametrilor clinici şi de laborator. Odată instalată insuficiența cardiacă boala îşi urmează cursul în funcție de complicațiile care pot surveni pe parcurs: tulburări de ritm atriale (de obicei fibrilația atrială), şi ventriculare (ex-

trasistole ventriculare, tahicardii ventriculare şi chiar torsada vârfurilor indusă de alcool), accidente embolice etc.

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

DEFINIȚIE

Cardiomiopatia peripartum reprezintă o formă de CMD de cauză încă necunoscută care apare în ultimul trimestru de sarcină, până la 6 luni postpartum.

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia este încă neclară. Au fost incriminați: factori virali, nutriționali, afectarea microcirculației coronariene, toxemie, reacție imunologică a mamei la antigenele fetale, factori hormonali.

Este mai frecventă la femei cu vârste peste 30 de ani cu sarcini gemelare şi la rasa neagră. Ca factor favorizant suplimentar este menționată HTA.

Tabloul clinic este cel al unei cardiomiopatii dilatative. Tromboembolismul pulmonar este frecvent. Uneori debutul se face printr-o complicație – edem pulmonar acut, tulburare de ritm, moarte subită.

Examenul fizic obiectivează raluri de stază pulmonară, semne de cardiomegalie, tahicardie cu ritm de galop, sufluri de regurgitare, puls mic şi filiform, TA scăzută.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul trebuie luat în considerare la orice gravidă fără afectare cardiacă preexistentă (valvulară sau congenitală) care instalează brusc semne de insuficiență ventriculară stângă. Diagnosticul impune eliminarea oricărei alte cauze de IVS (valvulopatii şi, în special miocardita virală, precum şi eliminarea altor CMD secundare).

Metodele paraclinice de diagnostic sunt aceleaşi ca în cazul CMD idiopatice cu mențiunea că radiografia toracică este contraindicată la femeia însărcinată.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul este în general acelaşi ca în orice cardiomiopatie dilatativă. El trebuie să fie prompt şi energic cu vasodilatatoare (se preferă hidralazina în locul nitraților), digitală, diuretice, betablocante, anticoagulare la nevoie. Se vor evita acele preparate considerate nocive pentru făt (IECA). Indicația de inducere precoce a naşterii şi operația cezariană vor fi individualizate în funcție de caz. Imunosupresia nu este recomandată în absența probelor biopsice clare de miocardită. Alăptarea va fi interzisă mai ales în formele severe de insuficiență cardiacă. Se vor avea în vedere măsuri ulterioare de contracepție, întrucât o nouă sarcină agravează boala.

PROGNOSTIC

Evoluția şi prognosticul sunt variabile: în unele cazuri vindecare în 6-12 luni, cu posibilitatea apariției însă la sarcinile ulterioare. Prognosticul bolii este variabil în funcție de rapiditatea regresiei simptomelor. Regresia acestora în decurs de 6 luni poate fi urmată de un prognostic favorabil. Persistența simptomelor sau regresia incompletă la 12 luni antrenează un prognostic rezervat. Formele cu evoluție rapidă au prognostic prost.

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ DE VENTRICUL DREPT (CAVD)

DEFINIȚIE

Este o cardiomiopatie cu determinism genetic, caracterizată anatomopatologic prin înlocuirea progresivă a miocardului ventricular drept cu țesut adipos şi fibros. Modificările interesează predominant ventriculul drept, dar se pot extinde şi la cel stâng, situație în care aspectul este de cardiomiopatie dilatativă. În faza precoce a bolii, leziunile pot fi limitate la o regiune localizată a VD, de obicei la nivelul tractului de ejecție, tractului de intrare şi apexului VD ("triunghiul displaziei"). Ulterior leziunile se pot extinde către forma difuză.

Caracteristic este faptul că în fazele precoce ale bolii aceasta este total asimptomatică, una din formele de manifestare fiind moartea subită care apare de obicei la adolescenți tineri, de sex masculin. Prevalența estimată a bolii este de 1: 5000 cazuri, raportul între sexe fiind de 2-3:1 în favoarea sexului masculin.

ETIOPATOGENIE

CAVD este o afecțiune familială, cu transmitere autosomal dominantă, cu penetranță variabilă şi expresie incompletă (deşi au fost descrise şi forme recesive). Au fost găsite 7 gene ca fiind asociate cu CAVD – forma familială şi de asemenea a fost descrisă şi o formă non-familială care ar fi asociată cu un posibil mecanism inflamator (postmiocarditic).

Anatomopatologic CAVD se caracterizează prin înlocuirea miocitelor normale cu țesut fibro-adipos. Această înlocuire poate fi segmentară sau cu caracter difuz. Prezența acestui țesut de înlocuire favorizează apariția circuitelor de reintrare care stau la baza apariției aritmiilor ventriculare maligne.

Totodată peretele VD se subțiază, ducând la dilatarea VD şi pierderea funcției contractile favorizând apariția insuficienței cardiace drepte – o altă posibilitate evolutivă a CAVD.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

CAVD interesează în mod tipic adolescenții tineri, de sex masculin, (vârstele cele mai afectate fiind între 15 -35 ani). Diagnosticul trebuie suspectat în cazul apariției la aceste categorii de vârstă a unor sincope, episoade de tahicardie ventriculară indusă de efort, stop cardiac sau moarte subită aparent neexplicată.

Alteori boala se poate manifesta ca o insuficiență cardiacă dreaptă aparent fără cauză evidentă.

Episoadele de tahicardie ventriculară obiectivate ecg au morfologie de BRS (deci, origine în VD). De obicei moartea subită survine ca urmare a unui episod de TV care se degradează progresiv în fibrilație ventriculară.

Insuficiența cardiacă dreaptă se poate întâlni la pacienți de vârstă mai înaintată. O caracteristică este faptul că insuficiența cardiacă dreaptă apare în absența hipertensiunii arteriale pulmonare şi este precedată de apariția BRD pe ECG.

Rar, CAVD poate afecta şi VS determinând dispnee în cadrul insuficienței VS. CAVD trebuie suspicionată în cazul prezenței pe ecg a undelor T negative în precordialele drepte la un pacient cu CMD.

b. Explorări paraclinice

Electrocardiograma – evidențiază cel mai frecvent unde T negative în precordialele drepte, în absența BRD (modificări care nu au valoare diagnostică

sub vârsta de 12 ani); markeri ecg pentru diagnosticul de CAVD sunt considerate: BRD, creşterea duratei QRS în V1 –V3 peste 25 msec, comparativ cu V6, şi prezența undei epsilon. De asemenea prezența potențialelor tardive pe ecg cu semnal mediatizat reprezintă un criteriu de diagnostic pentru CAVD şi de apreciere a prognosticului, întrucât se asociază cu episoade de tahicardie ventriculară.

Ecocardiografia – aduce elemente esențiale pentru diagnostic: dilatarea VD, prezența de anevrisme localizate, zone de akinezie sau diskinezie. Metoda permite evaluarea dimensiunilor şi funcției VS.

Angiografia ventriculară dreaptă – considerată "standardul de aur" în diagnosticul CAVD, obiectivează dilatarea VD asociată de obicei cu anomalii de kinetică regionale sau segmentare, zone de diskinezie la nivelul infundibulului, apexului sau regiunii subtricuspidiene.

Rezonanța magnetică nucleară – caracterizează cu precizie anatomia şi funcția VD, obiectivează modificările de kinetică regională.

Biopsia endomiocardică – confirmă modificările morfopatologice specifice bolii, dar în cazul distribuției segmentare a leziunilor riscul de diagnostic fals negativ este mare.

Stratificarea riscului

Riscul crescut de moarte subită pentru pacienții asimptomatici este dat de:

- antecedente familiale de CAVD
- prezența aritmiilor ventriculare complexe la vârstă tânără
- aritmii ventriculare maligne la efort
- sincopă
- afectarea concomitentă a VS.

Pentru pacienții simptomatici este necesară evaluarea completă prin metodele imagistice amintite, inclusiv angiografie VS, stimulare ventriculară programată, biopsie endomiocardică.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul nonfarmacologic şi farmacologic este individualizat în funcție de forma clinică de manifestare a bolii. Are ca obiective principale: controlul tulburărilor de ritm cu risc vital şi tratamentul insuficienței cardiace când aceasta este prezentă.

La pacienții cu funcție normală a VD şi VS se va avea în vedere controlul tulburărilor de ritm – ca preparate de elecție se utilizează amiodarona, propafenona şi betablocantele.

La pacienții cu disfuncție de VS se preferă amiodarona în combinație sau nu cu betablocante.

La pacienții cu sincopă sau antecedente de stop cardiac resuscitat, episoade de TV sau FV este indicată implantarea unui defibrilator automat.
În cazul aritmiilor refractare care nu pot fi controlate farmacologic se poate indica ablația prin radiofrecvență (în cazul tahicardiilor ventriculare monomorfe), deşi riscul de recurență este mare. În caz de eşec al tuturor acestor metode terapeutice rămâne ca ultimă alternativă transplantul cardiac.

PROGNOSTIC

Factorii care determină evoluția şi prognosticul în CAVD sunt: insuficiența cardiacă dreaptă progresivă, tahicardia ventriculară care poate degenera în FV şi riscul de moarte subită.

MESAJE FINALE

- Diagnosticul de cardiomiopatie dilatativă trebuie suspicionat în fața unui pacient care prezintă tablou clinic de insuficiență cardiacă (stângă sau globală) la care s-a exclus o valvulopatie, HTA sistemică sau pulmonară, cardiopatia ischemică sau o afecțiune cardiacă congenitală.
- Formele particulare de CMD (alcoolică, peripartum, displazia aritmogenă de VD) sunt diagnostice de excludere.
- Diagnosticul în fazele precoce de boală şi instituirea rapidă a tratamentului influențează semnificativ evoluția şi prognosticul, deşi modalitatea evolutivă poate fi extrem de polimorfă (dat fiind şi polimorfismul etiologic al bolii): în unele cazuri poate fi spre vindecare după înlăturarea completă a cauzei - este vorba de CMD alcoolică sau în unele CM peripartum, în schimb pentru unele CMD idiopatice unica şi ultima soluție terapeutică rămâne transplantul cardiac.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Auker D. Stefan, Stephan von Haehling: Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90: 464-470.
2. Apetrei E. *Ecocardiografie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990.
3. Bedeleanu Daniela, Căpîlneanu R. *Ecocardiografia Doppler*. Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1997.
4. Braunwald E. *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. Copyright 2000. editura M.A.S.T.
5. Costache II. *Curs de cardiologie – diagnostic şi tratament*. Ed. PIM, Iasi, 2010.
6. *Compendiu de Ghiduri ESC Prescurtate* – Medicină Cardiovasculară. Ed. Media Med Publicis, 2009.
7. Dudea C. *Atlas de electrocardiografie clinică*. Ed. Medicală, Bucureşti, 1988.
8. Gherasim L, Apetrei E. *Actualități în cardiologie*. Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998.
9. Gherasim L. (sub redacția). *Medicină Internă – Bolile cardiovasculare şi metabolice*. vol II partea I, Ed. Medicală, Bucureşti, 2004.
10. Gherasim L. (sub redacția). *Progrese în cardiologie*. Ed. Infomedica, 2002.
11. Georgescu G, Arsenescu C. *Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore*. Ed. Polirom, Iaşi, 2001.
12. Ginghină C. (sub redacția). *Mic Tratat de cardiologie*. Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2010.
13. *Harrison´s Principles of Internal Medicine*,12th edition McGraw Hill Inc, 1991.
14. Lampert MB, Lang R.M. Peripartum cardiomiopathy. *Am Heart J* 1995; 130: 860.
15. Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143 (2): 108–15.
16. Marcu C, Bostaca I. *Diagnostic electrocardiografic*. Ed. Polirom, Iaşi, 2002.

17. Păun R (sub redacția). *Tratat de medicină internă. Bolile cardiovasculare*. partea I. Ed. Medicală, Bucureşti, 1988.
18. Păun R (sub redacția). *Tratat de medicină internă. Bolile cardiovasculare*. partea II. Edit. Medicală, Bucureşti, 1989.
19. Ross J. Dilated cardiomyopathy: concepts derived from gene deficient and transgenic animal models. *Circ J*, 2002; 66 (3): 219–24.
20. Schönberger J, Seidman CE. Many roads lead to a broken heart: the genetics of dilated cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics* 2001; 69 (2): 249–60.
21. Topol J.E. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
22. Ungureanu G, Covic M. *Terapeutică medicală.* Ed. Polirom, Iaşi, 2000.

II. CARDIOMIOPATII HIPERTROFICE

CONSIDERAȚII GENERALE

Prima descriere a bolii a fost făcută de Brock în 1957 şi Teare în 1958 pe studii necroptice (în special tineri decedați în urma unui efort fizic la care s-au identificat îngroşări ale septului interventricular). Ulterior s-a descris obstrucția intraventriculară, denumită inițial "stenoză funcțională a ventriculului stâng". Înaintea ecocardiografiei, aceasta era considerată un semn crucial de boală în primul rând prin faptul că putea fi diagnosticată atât clinic (prezența suflului sistolic) dar şi prin cateterism cardiac (înregistrarea gradientelor intraventriculare). Odată cu aceasta, au apărut şi primele controverse legate de existența reală a unei obstrucții versus prezența unor presiuni crescute în camera de ejecție a ventriculului stâng datorate creşterii forței de contracție miocardice. Odată cu apariția ecografiei M-mod în 1969 s-au descris noi elemente fiziopatologice cum ar fi prezența mişcării anterioare a planşeului valvei mitrale, contactul sistolic dintre valva mitrală anterioară (uneori şi posterioară) cu septul interventricular ca şi cauze ale obstrucției tractului de ejecție a ventriculului stâng. Ecocardiografia a descris şi forma non-obstructivă a bolii, dar nu a putut rezolva în totalitate controversele existente, ele persistând până în anii '80. Partea pozitivă a acestor dezbateri au constituit-o progresele reale în cunoaşterea fiziopatologiei bolii. Partea negativă – privarea de la tratament a unui număr semnificativ de pacienți, deşi miomectomia îşi demonstrase valoarea încă înaintea apariției ecocardiografiei.

DEFINIȚIE. ETIOLOGIE. CLASIFICARE

Cardiomiopatia hipertrofică este caracterizată de prezența hipertrofiei ventriculare stângi fără dilatarea cavității ventriculului stâng. Boala apare în absența altor cauze de hipertrofie ventriculară stângă (vezi diagnosticul diferențial). Este o afecțiune genetică transmisă autosomal dominant.

Definiția bolii este actualmente bazată pe ecocardiografie: îngroşarea asimetrică peste 15 mm a unui segment din pereții ventriculului stâng. În ultimii ani s-au definit şi criterii de diagnostic pe baza rezonanței magnetice nucleare a căror importanță ar putea creşte în viitor.

Hipertrofia asimetrică se poate asocia sau nu cu apariția deplasării anterioare a planşeului valvei mitrale ceea ce generează o obstrucție în calea de ejecție a ventriculului stâng. Din acest punct de vedere, boala poate fi clasificată

în cardiomiopatie hipertrofică obstructivă sau neobstructivă, prima dintre ele având implicații clinice importante.

Fiind o boală genetică, putem întâlni grade diferite de manifestare la rudele pacienților (grosimi ale pereților ventriculului stâng de 13 sau 14 mm, modificări electrocardiografice sugestive). Acest lucru a condus la definirea unei subentități numită "cardiomiopatie hipertrofică subclinică" sau altfel spus pacienți genotip pozitiv – fenotip negativ.

La copil hipertrofia ventriculară stângă este definită pe baza prezenței unei îngroşări a peretelui ventricular peste 2 deviații standard raportată la vârstă, sex şi suprafață corporală.

Prevalența bolii este de 0,2% din populația generală, uniform răspândită pe glob.

PATOGENIE

Considerații genetice

Cardiomiopatia hipertrofică reprezintă o boală genetică produsă de o mutație autosomal dominantă la nivelul genelor care codează proteinele microfilamentelor ce constituie sarcomerele. S-au identificat până în prezent peste 1400 mutații ce implică minim 8 gene cu o slabă corelație genotip – fenotip.

Modificările finale la nivelul cordului sunt reprezentate, în ordinea importanței, de prezența obstrucției intraventriculare, disfuncția diastolică a ventriculului stâng, insuficiența mitrală, ischemia miocardică şi tulburările de ritm.

Obstrucția intraventriculară

Aceasta a fost unul dintre primele şi cele mai importante semne de boală, prezența sau absența ei dictând la ora actuală prognosticul şi tratamentul pacienților.

Obstrucția este în mare parte cauzată de deplasarea anormală a aparatului subvalvular mitral spre sept, împingând cuspele mitrale şi cordajele aferente în tractul de ejecție al ventriculului stâng (Fig. 1). Există şi situații în care obstrucția este medio-ventriculară, cauzată de hipertrofia muşchilor papilari sau de inserția anormală a acestora la nivelul valvei mitrale anterioare.

Gradul obstrucției poate fi amplificat de scăderea presarcinii (manevra Valsalva, medicamente venodilatatoare cum ar fi nitrații etc), creşterea contractilității miocardice (efort fizic, administrarea de medicamente inotrop-pozitive – dopamină, dobutamină, izoproterenol, etc), scăderea postsarcinii (medicamente diuretice, alte vasodilatatoare periferice, etc).

Cuantificarea gradului de obstrucție se face ecocardiografic sau prin cateterism cardiac (vezi capitolul de explorări paraclinice).

Obstrucția intraventriculară generează la rândul ei alungirea diastolei, scăderea umplerii ventriculare, ischemie miocardică şi scăderea debitului cardiac.

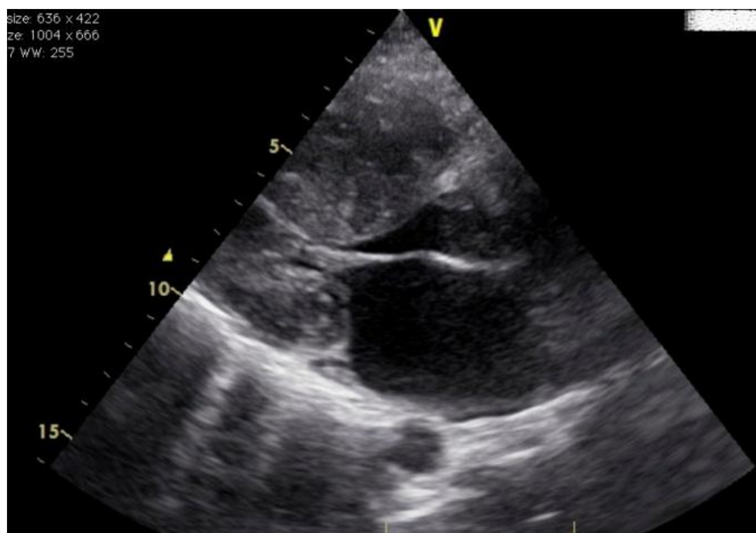


Fig. 1. Imagine ecocardiografică bidimensională înregistrată în timpul sistolei. Se constată obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng la care contribuie atât hipertrofia septului cât şi valva mitrală anterioară.

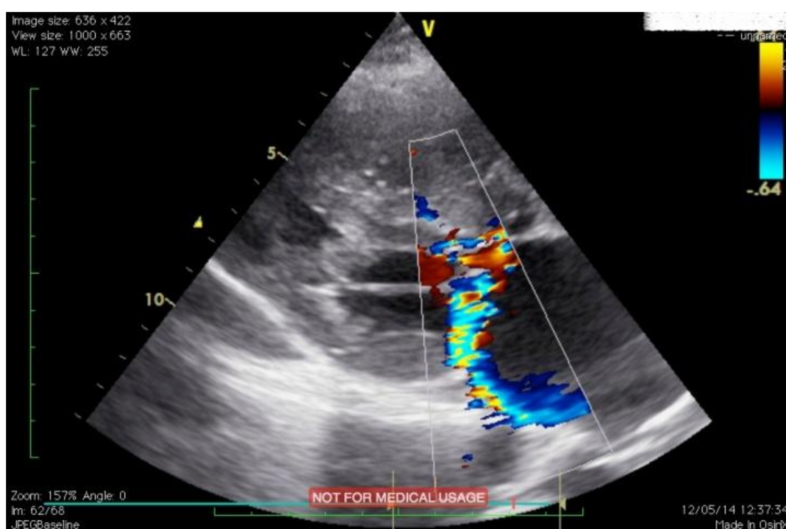


Fig. 2. Imagine ecocardiografică Doppler color. Se constată prezența unei insuficiențe mitrale excentrice datorată deplasării anterioare a planşeului valvei mitrale.

Disfuncția diastolică a ventriculului stâng este cauzată de creşterea încărcării ventriculului stâng prin obstrucția tractului de ejecție, neuniformitatea contracției şi relaxării la nivelul miocardului ventriculului stâng datorate modificărilor recaptării calciului intracelular. Hipertrofia importantă contribuie şi ea la rigidizarea cavității ventriculului stâng. Ca mecanism compensator creşte umplerea ventriculară activă, datorată sistolei atriale.
Efortul fizic sau alte forme de stimulare simpatică duc la scăderea diastolei ceea ce duce în continuare la agravarea ischemiei miocardice şi la congestie pulmonară.

Ischemia miocardică. În cardiomiopatia hipertrofică poate apărea ischemie miocardică severă sau chiar infarct miocardic nu atât prin ateroscleroza coronarelor subepicardice, cât prin dezechilibrul balanței cerere-ofertă de oxigen. Hipertrofia ventriculară stângă necesită un aport suplimentar de oxigen care nu poate fi furnizat datorită arteriolelor intramiocardice cu pereții hipertrofiați şi, deci, lumen îngustat.

Insuficiența mitrală este secundară deplasării anterioare a planşeului valvei mitrale. Jetul este orientat spre lateral şi posterior şi apare în special medio- şi telesistolic (Fig 2). Cu cât deplasarea anterioară a planşeului mitral este mai importantă, cu atât insuficiența mitrală dar şi obstrucția tractului de ejecție este mai severă. Factorii care agravează obstrucția agravează şi insuficiența mitrală. Un jet central poate fi produs de alte modificări ale valvei mitrale (prolaps, etc) importante de diagnosticat pentru stabilirea atitudinii terapeutice.

Disfuncția vegetativă. Unii pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică pot prezenta fie scăderea, fie incapacitatea creşterii tensiunii arteriale la efort. Ambele situații au un prognostic negativ şi se consideră că apar fie datorită obstrucției dinamice, fie unui răspuns vegetativ anormal la obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng.

Morfopatologie

Cardiomiopatia hipertrofică face parte din grupul cardiomiopatiilor, boli ce afectează primordial miocardul. Apare o creştere în dimensiuni a miocitelor ce conduce ulterior la îngroşarea peretelui ventriculului stâng. Concomitent, apare o dezorganizare a structurii miocardice, miocitele formând o dispoziție circulară în jurul unor puncte de țesut conjunctiv (fibroză miocardică). Ulterior are loc şi perturbarea activității electrice cardiace.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Cardiomiopatia hipertrofică, în ambele forme, atât cea obstructivă cât şi cea neobstructivă evoluează cel mai frecvent asimptomatic până în stadiile avansate. În copilărie poate fi frecvent nediagnosticată, primele manifestări apărând la adolescență.

Din nefericire, cea mai frecventă manifestare a bolii este moartea subită. Se întâlneşte frecven t la sportivi, mai ales în țările în care ecocardiografia nu face parte din bilanțul anual obligatoriu. Situația este şi mai complexă datorită diagnosticului diferențial dificil între hipertrofia ventriculară stânga fiziologică (adaptativă la efortul fizic susținut) şi cea patologică. Substratul morții subite la aceşti pacienți este reprezentat de tulburările de ritm maligne care pot apărea.

A doua manifestare frecventă a bolii este reprezentată de insuficiența cardiacă, manifestată în principal prin dispnee. Frecvent se ajunge la diagnostic în situația în care pacientul primeşte tratament diuretic care agravează dispneea (prin accentuarea obstrucției intraventriculare datorită hipovolemiei).

Insuficiența cardiacă este pe aproape tot parcursul evoluției bolii de tip diastolic, cu debit cardiac normal sau crescut. Doar în stadiile terminale, o dată cu extinderea fibrozei miocardice, poate apărea disfuncția sistolică.

Fibrilația atrială poate fi paroxistică sau permanentă, contribuie şi ea la agravarea insuficienței cardiace sau crează premisele accidentelor embolice cerebrale sau sistemice.

Sincopa poate apărea atât prin tulburări de ritm, cât şi prin obstrucția dinamică în cursul efortului fizic intens (cardiomiopatia hipertrofică obstructivă face parte din stenozele aortice subvalvulare, având până la un punct manifestări similare cu acestea).

Durerile anginoase sunt în general expresia ischemiei subendocardice aşa cum am discutat anterior.

Examenul fizic

Forma neobstructivă poate trece neobservată la examenul fizic. În forma obstructivă, cel mai comun semn este suflul sistolic ejecțional, crescendo-descrescendo ascultat în focarul aortic, dar fără iradierea pe arterele carotide caracteristică stenozei aortice. În cazul asocierii insuficienței mitrale, se poate asculta la apex suflu sistolic de insuficiență mitrală iradiat în axilă. Uneori, boala asociază insuficiență aortică datorată leziunii de jet generată de viteza cresccu-

tă a fluxului sanguin care loveşte valva aortică. În această situaţie, poate apărea un suflu diastolic în focarul Erb.

Hipertrofia ventriculară stângă (atât în forma obstructivă cât şi în cea neobstructivă) poate genera o dedublare fiziologică (în stadiile incipiente) sau patologică (în stadiile avansate) a zgomotului II datorită defazării contracţiei celor doi ventriculi. Odată cu apariţia insuficienţei cardiace poate apărea şi zgomotul III. Şocul apexian este deplasat în jos şi spre linia mediană datorită hipertrofiei ventriculare stângi. Uneori poate apărea şi dublul impuls.

La nivelul carotidei se poate simţi şi înregistra dedublarea undei pulsului (fig. 3). Aceasta se datorează apariţiei unei diferenţe de presiune între camera de ejecţie şi camera de umplere a ventriculului stâng prin stenoza intraventriculară.



Fig. 3. Reprezentare schematică a undei pulsului la normal (stânga) şi la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. Se constată dedublarea patologică a vârfului undei datorată presiunilor diferite din camera de umplere si camera de ejecţie a ventriculului stâng.



Fig. 4. Electrocardiogramă la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. Se constată subdenivelare de segment ST oblic descendentă in teritoriul inferior şi lateral. Necesită diagnosticul diferenţial între ischemia miocardică şi cardiomiopatia hipertrofică.

b. Explorări paraclinice

Analizele biochimice nu au nimic particular în cardiomiopatia hipertrofică. Studiul genetic, deosebit de util în diagnosticul de certitudine al bolii, nu este suficient de răspândit la ora actuală pentru a fi luat în discuţie, dar situaţia se va schimba cu siguranţă în anii următori.

Electrocardiograma poate fi normală, poate apărea hipertrofia ventriculară stângă, suprasolicitarea atrială stângă, diferite tulburări de conducere (blocuri atrio-ventriculare de diferite grade, bloc de ram) sau de ritm (fibrilaţia

atrială având un prognostic sever datorită pierderii sistolei atriale, esențială la aceşti pacienți pentru umplerea ventriculară activă în condițiile unei umpleri pasive deficitare a ventriculului stâng hipertrofiat). Pot apărea de asemenea unde Q datorate fibrozei miocardice în teritoriul lateral (DI, aVL, V5 – V6) (fig. 4), dar şi anterior.

Unele rude ale pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică pot prezenta modificări electrocardiografice fără alte criterii ecocardiografice de diagnostic.

Monitorizarea Holter este utilă pentru detectarea prezenței tulburărilor de ritm la toți pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă şi la rudele lor de gradul I.

d. Metode imagistice

Ecocardiografia este la ora actuală explorarea diagnostică esențială.

Semnele ecocardiografice sunt reprezentate în forma obstructivă în modul M de deplasarea anterioară a planşeului valvei mitrale ("sistolic anterior motion – SAM") şi distanța E – sept 0 mm (Fig. 5). Dimensiunile cavității ventriculului stâng sunt normale sau diminuate, septul interventricular este hipertrofiat cu un raport sept/perete liber al ventriculului stâng peste 1,4 (Fig. 6).

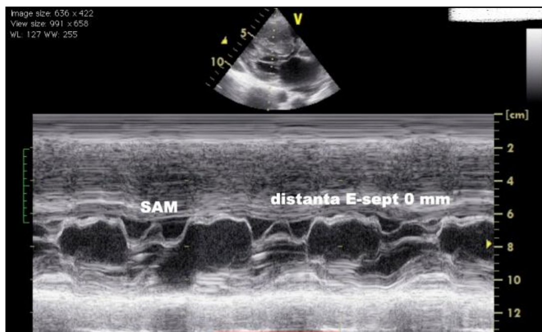


Fig. 5. Imagine ecocardiografică mod M. Se observă mişcarea anterioară a planşeului valvei mitrale ("systolic anterior motion"– SAM) şi contactul diastolic al valvei mitrale anterioare cu septul interventricular (distanța E-sept 0 mm).

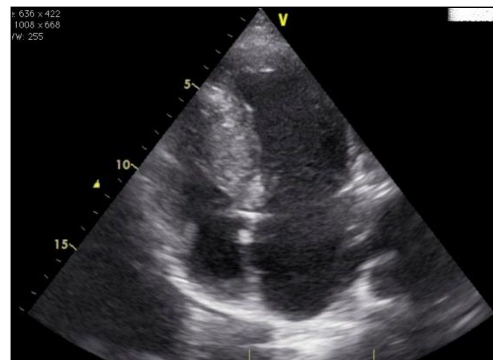


Fig. 6. Imagine ecocardiografică bidimensio-nală. Se observă septul interventricular hipertrofiat cu un raport sept/perete lateral peste 1,4.

Examenul Doppler identifică gradientul intraventricular şi îl cuantifică (fig. 7). Explorarea trebuie făcută atât în bazal cât şi sub manevre de provocare (cel mai simplu manevra Valsalva, teste farmacologice sau ecocardiograma de stres).

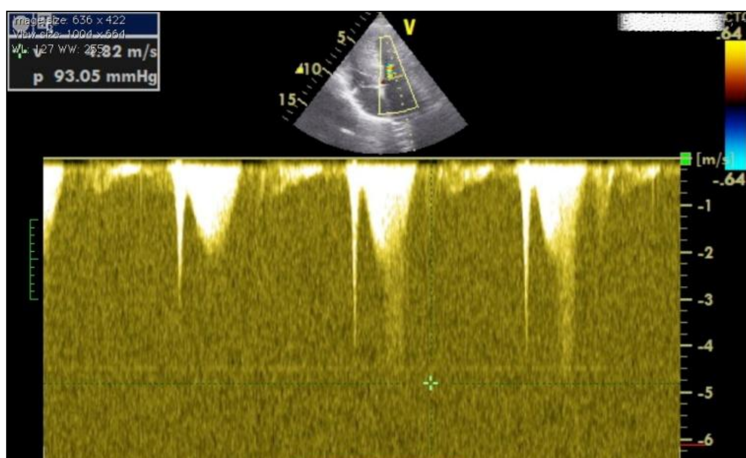


Fig. 7. Imagine ecocardiografică Doppler continu. Se observă anvelopa gradientului intraventricular având formă de lance, cu vârful în telesistolă.

În funcție de gradul obstrucției avem forma neobstructivă (gradient intraventricular bazal sub 30 mmHg), forma obstructivă (gradient intraventricular bazal peste 30 mmHg) şi obstrucția variabilă (gradient bazal sub 30 mmHg dar cu creştere peste 30 mmHg în cursul testelor de provocare). Fiecare formă apare aproximativ la o treime din pacienți. Măsurarea corectă a gradientului intraventricular poate fi uneori dificilă datorită suprapunerii anvelopei intraventriculare cu cea aortică sau cu insuficiența mitrală. Ajută în oarecare măsură aspectul caracteristic de “lance”, cu creştere progresivă pe timpul sistolei şi maxim telesistolic (spre deosebire de anvelopa aortică şi cea de insuficiență mitrală care sunt holosistolice). Prezența unui gradient bazal sau provocat peste 50 mmHg impune tratament invaziv la pacienții la care tratamentul medicamentos nu controlează simptomatologia.

Examenul Doppler color identifică şi cuantifică insuficiența mitrală secundară, insuficiența aortică asociată, turbulența în camera de ejecție a ventriculului stâng (Fig. 7).

În forma neobstructivă a bolii, util este examenul ecografic în modul 2D care poate evidenția hipertrofia la nivelul altor pereți ai ventriculului stâng în afara septului interventricular.

Ecocardiografia de contrast combinată cu coronarografia poate identifica cu precizie ramul arterial ce irigă peretele ventricular hipertrofiat facilitând tratamentul prin alcoolizare septală în formele obstructive severe.

Ecografia transesofagiană este utilă intraoperator după miomectomie.

Examenul prin rezonanță magnetică este util atunci când examenul ecocardiografic eşuează în afirmarea diagnosticului, mai ales în formele neobstructive care nu implică septul interventricular (de exemplu cardiomiopatia hipertrofică apicală). De asemenea, examenul prin rezonanță magnetică nucleară identifică precis extensia fibrozei miocardice, factor important de prognostic pentru moartea subită.

Coronarografia şi cateterismul cardiac

Coronarografia este obligatorie la toți pacienții la care se ia în discuție alcoolizarea septală ca metodă de tratament.

Cateterismul cardiac poate măsura şi el, ca şi ecocardiografia, gradientul intraventricular (diferența de presiune maximă) (Fig. 8). În mod normal, la cateterismul cardiac avem o curbă de retragere cu un singur gradient presional diastolic la trecerea din ventriculul stâng în aortă. La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă avem două gradiente presionale, unul sistolic la trecerea din camera de umplere a ventriculului stâng în camera de ejecție şi unul diastolic la trecerea din ventriculul stâng în aortă.

Studiile scintigrafice (PET, SPECT) pot identifica zonele de necroză datorate hipoperfuziei miocardice.

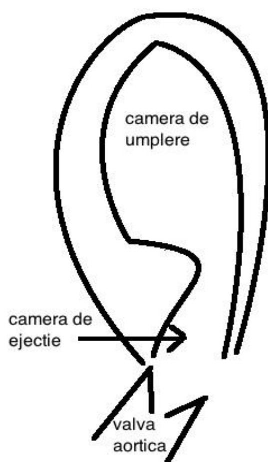


Fig. 8a. Reprezentare schematică a locurilor de înregistrare a presiunilor intraventriculare la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (camera de umplere şi camera de ejecție a ventriculului stâng).

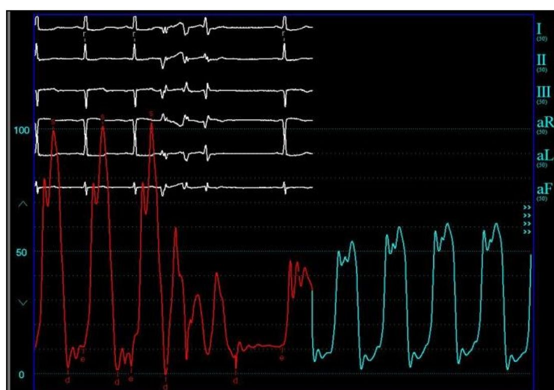


Fig. 8b. Curbele intraventriculare obținute în cursul cateterismului ventriculului stâng. Inițial curba din camera de umplere (culoare roşie) după care se retrage cateterul în camera de ejecție (curba de culoare albastră). Ambele curbe au presiunea diastolică 0 mmHg, dar presiune sistolică diferită. Deplasarea cateterului a generat câteva extrasistole, presiunea din timpul lor nefiind luată în considerare la interpretarea finală.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de certitudine pentru cardiomiopatia hipertrofică acceptat la ora actuală este cel ecocardiografic sau identificarea mutațiilor sarcomerice prin studiu genetic. De asemenea, în situații particulare (rudele pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică, ecogenitate slabă, etc), diagnosticul poate fi afirmat şi pe baza celorlalte explorări menționate anterior.

Diagnostic diferențial

Cel mai important diagnostic diferențial al cardiomiopatiei hipertrofice trebuie făcut cu hipertrofia fiziologică întâlnită la sportivi. Criteriile de diferențiere se referă la dimensiunile cavității ventriculului stâng (crescute la sportivi, normale sau scăzute în cardiomiopatia hipertrofică), disfuncția diastolică absentă în hipertrofia fiziologică, hipertrofia simetrică din cordul atletului diferită față de hipertrofia localizată din cardiomiopatia hipertrofică. În plus, la întreruperea antrenamentelor, hipertrofia fiziologică trebuie sa dispară rapid. Ajută la diferențiere istoricul familial, dar şi aici cele mai exacte sunt studiile genetice.

O altă situație frecvent întâlnită în practică este diferențierea cardiomiopatiei hipertrofice de hipertrofia din alte boli (hipertensiune, stenoză aortică). În general hipertrofia secundară este inferioară celei din cardiomiopatia hipertrofică (grosimi de până la 15 mm) iar explorările efectuate reuşesc să identifice cauza bolii primare. Spre cardiomiopatie hipertrofică pledează o grosime a unui perete al ventriculului stâng peste 25 mm şi/sau prezența mişcării anterioare a planşeului valvei mitrale, contactul valvei mitrale anterioare cu septul interventricular şi obstrucția în calea de ejecție a ventriculului stâng (la ecocardiografie) sau identificarea mutațiilor sarcomerice prin studiu genetic.

La copil trebuie diferențiată cardiomiopatia hipertrofică de cardiomiopatiile infiltrative din boli metabolice sau de stocaj (Fabry, Danon, sindrom Noonan, etc). Şi aici studiul genetic stabileşte diagnosticul exact.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Pacienții asimptomatici nu necesită tratament medicamentos. Se recomandă în cazul lor în primul rând screening-ul familial pentru detectarea unor posibile rude cu forme avansate de boală. Trebuie tratați factorii de risc pentru cardiopatia ischemică (fumat, diabet, hiperlipoproteinemie, obezitate, hipertensiune, etc) datorită creşterii riscului de mortalitate prin asocierea celor două boli. Trebuie evitate situațiile care pot accentua obstrucția intraventriculară

(deshidratarea, efortul fizic susținut). Sunt contraindicate diureticele în doze mari, vasodilatatoarele care pot scădea umplerea ventriculară (la pacientul asimptomatic, fără insuficiență cardiacă). Nu există date până în prezent că inhibitorii enzimei de conversie sau alte medicamente ce reduc hipertrofia ventriculară stângă ar modifica evoluția bolii la aceşti pacienți.

Pacienții simptomatici necesită tratament pentru ameliorarea dispneeii, a durerilor anginoase şi palpitațiilor. Clasa de elecție este reprezentată de betablocante prin efectele cronotrop şi inotrop negative ce alungesc diastola favorizând umplerea ventriculară, scad contractilitatea fibrelor miocardice şi cresc cantitatea de oxigen necesară miocardului hipertrofiat. Precauții în administrare trebuie avute la pacienții bradicardici sau cu tulburări de conducere.

În cazul contraindicațiilor la betablocante (astm bronşic, etc) sau în lipsa de răspuns clinic, se pot administra blocante ale canalelor de calciu, cel mai studiat în această boală până în prezent fiind verapamilul. La pacienții cu obstrucție intraventriculară severă, medicamentul poate duce la scăderea tensiunii arteriale sistemice, accentuarea şi mai mult a gradientului intraventricular şi edem pulmonar acut. Betablocantele şi verapamilul se pot administra individual sau asociat. Asocierea reprezintă un risc crescut pentru apariția blocului atrio-ventricular total sau a bradicardiei severe.

Pentru tratamentul aritmiilor indicația de elecție este amiodarona.

Când apar semnele de insuficiență cardiacă congestivă se pot utiliza cu precauție diureticele.

În condițiile în care tratamentul medicamentos nu controlează simtomatologia sunt recomandate metodele invazive, prin cardiologie intervențională sau chirurgie cardiacă, ce vizează tratamente reducționale ale septului interventricular (alcoolizare septală sau miomectomie) sau cardiostimulare artificială permanentă.

Miomectomia este cea mai veche tehnică de tratament în această afecțiune, din acest motiv şi experiența medicală este mult mai amplă decât în cazul alcoolizării septale. Abordul este transaortic şi vizează rezecție amplă a septului dinspre bază spre vârf împreună cu rezecția peretelui lateral şi, frecvent, scurtarea valvei mitrale anterioare (sau repararea altor anomalii mitrale). Scopul final este un tract de ejecție al ventriculului stâng mai larg, dispariția mişcării anterioare a planşeului valvei mitrale şi prin toate acestea dispariția gradientului intraventricular.

Alcoolizarea septală constă în producerea unui infarct miocardic localizat la baza septului interventricular, în punctul de contact al valvei mitrale anterioare cu acesta. Pacientul trebuie să fie protejat prin cardiostimulare temporară externă datorită riscului de apariție a blocului total. Coronarografia identifică ramul septal care irigă zona respectivă, după care se introduce un cater prevăzut cu un balon ce are rolul de a închide ermetic vasul respectiv, pentru ca alcoolul să nu difuzeze în zonele învecinate. Ulterior se injectează 1-3 ml de alcool. Tehnica este urmată de necroza zonei respective, după care urmează un proces de remodelare ventriculară. Rezultatele finale se înregistrează cam la 3 luni de la procedură. Riscurile sunt legate de apariția blocului total permanent ce necesită cardiostimulare artificială şi riscul de aritmii datorită cicatricei miocardice formate. Tehnica nu este indicată în cazul îngroşărilor peste 30 mm a septului interventricular şi rezultatele pot fi ameliorate prin utilizarea concomitentă a ecocardiografiei de contrast (utilă atât în alegerea arterei de embolizat, cât şi prin urmărirea difuziei contrastului în miocard, ceea ce indică stoparea procedurii datorită riscului mare de extindere a necrozei la zonele invecinate).

Cardiostimularea artificială permanentă DDD. Este o tehnică indicată în general la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, la care nu se pot efectua metodele de tratament anterioare, şi care sunt simptomatici (insuficiență cardiacă clasa a III-a – a IV-a NYHA). Se consideră ca stimularea la vârful ventriculului drept ar duce la o activare prematură a septului inverventricular, prin aceasta inducând un asincronism în interiorul ventriculului stâng ce conduce în final la scăderea gradientului intraventricular. Rezultatele depind de alegerea unui timp corect de activare atriu-ventricul şi de o poziționare cât mai apicală a cateterului ventricular. Rezultatele pe termen lung sunt modeste.

Alte metode terapeutice

Implantarea unui cardioverter respectă indicațiile generale (moarte subită în antecedente la pacient sau la rudele de gradul I, episoade de tahicardie ventriculară nesusținută la monitorizarea Holter, sincope fără altă cauză). La acestea se adaugă grosimea septului interventricular peste 30 mm, datele oferite de rezonanța magnetică nucleară privind extensia fibrozei miocardice şi studiul genetic (mutații genice asociate cu risc înalt de moarte subită).

Pacienții cu insuficiență cardiacă terminală vor fi tratați fără o particularitate specială, utilizând inhibitori ai enzimei de conversie, diuretice, etc. Aceşti pacienți pot beneficia de transplant cardiac.

EVOLUȚIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluția spre moarte subită sau insuficiență cardiacă poate fi modificată de tratamentele prezentate (implantarea unui cardioverter, transplantul cardiac). De asemenea, tratamentele invazive pot ameliora simptomatologia la majoritatea pacienților.

CONSIDERAȚII PERSONALE

Cardiomiopatia hipertrofică reprezintă o formă specială de cardiomiopatie, generând o insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut. Aceasta face ca uneori diagnosticul să fie dificil în stadiile asimptomatice, iar tratamentul este opusul tratamentului clasic al insuficienței cardiace (în care scopul final este creşterea debitului cardiac prin creşterea contractilității ventriculare, în timp ce, în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă debitul cardiac se ameliorează prin descreşterea contractilității miocardice).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. O'Mahony C, Mohiddin S, Knight C. Alcohol Septal Ablation for the Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Interventional Cardiology Review* 2014; 9(2): 108–14.
2. Shah SN. *Hypertrophic Cardiomyopathy*. http://emedicine.medscape.com/article/152913.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e212–60.
4. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu284.

III. CARDIOMIOPATII RESTRICTIVE

CONSIDERAȚII GENERALE

Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este probabil cea mai rară cardiomiopatie, având o prezentare clinică nespecifică şi adeseori cauză necunoscută. Ea este reprezentată de boli miocardice idiopatice sau asociate unor boli sistemice cu determinare miocardică secundară, a cărei caracteristică principală o reprezintă funcția diastolică anormală, de tip restrictiv, volum diastolic normal sau redus al cavităților ventriculare şi funcție sistolică normală.

Conceptul de cardiomiopatie restrictivă s-a schimbat fundamental de-a lungul timpului. Astăzi include o gamă largă de boli caracterizate printr-un fenotip cardiac non-hipertrofic, non-dilatativ şi un profil restrictiv al umplerii ventriculare. Deşi au existat numeroase tentative de clasificare şi definire a cardiomiopatiilor, toate s-au dovedit problematice din cauza contradicției în termeni şi a suprapunerii tipurilor clasice de cardiomiopatie.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Definiția actuală a cardiomiopatiilor (CM) cuprinde “un grup heterogen de boli miocardice care determină disfuncție mecanică şi/sau electrică în asociere cu hipertrofia sau dilatația cavitară inadecvată de etiologie foarte variată, cauza genetică fiind frecventă. Cardiomiopatiile pot reprezenta o suferință cardiacă izolată sau fac parte din boli sistemice cu determinări miocardice, care pot duce la insuficiență cardiacă progresivă şi la deces cardiac”.

În urma acestei ultime definiții a cardiomiopatiilor, bolile specifice au fost clasificate în două grupuri majore în raport cu afectarea predominantă de organ(e) “țintă”:

1. *Formele primare* sunt cele care afectează izolat sau predominant miocardul. Ele pot avea cauză genetică sau dobândită şi reprezintă un număr redus de afecțiuni. Acestea se pot sub-împărți în:
    a. *Primare de cauză genetică*
    b. *Primare mixte* (genetice şi non-genetice)
    c. *Primare dobândite*
2. *Formele secundare* sunt cele în care afectarea miocardică face parte dintr-o boală sistemică mult mai largă, care determină suferințe multi-

organice. În clasificările precedente ale cardiomiopatiilor acestea reprezentau aşa-zisele *cardiomiopatii specifice*, care nu se mai regăsesc în terminologia actuală.

Clasificarea actuală nu mai ține cont de aspectul anatomopatologic al cordului şi de anomalia fiziopatologică dominantă care stă la baza afectării cardiace, ci se bazează mai ales pe aspectele genetice. Progresele în înțelegerea patologiei, genomicii şi biologiei moleculare vin să pună bazele unui sistem nou, revoluționar de clasificare, bazat pe interacțiunea dinamică dintre genotip şi fenotip. În acest context, cardiomiopatia restrictivă evoluează ca un concept hemodinamic şi fiziopatologic de sine stătător, a cărei utilitate clinică rămâne însă incertă.

Prin aplicarea acestei clasificări la cardiomiopatiile restrictive se pot individualiza următoarele tipuri de boli:

1. *Cardiomiopatia restrictivă <u>primară</u>* reprezintă o formă de CM de cauză mixtă, genetică şi non-genetică. Ea este o formă rară de boală miocardică ce se caracterizează prin volum normal sau scăzut al ambilor ventriculi în asociere cu dilatația biatrială marcată, grosime parietală normală, disfuncție diastolică cu aspect restrictiv şi funcție sistolică normală (sau cu disfuncție sistolică minimă).
2. *Cardiomiopatiile restrictive* <u>secundare</u> (*dobândite*) reprezintă un grup numeros şi extrem de variat de suferințe sistemice cu afectare cardiacă secundară. Acestea pot determina infiltrare interstițială (ex. sarcoidoza, amiloidoza, leucoza limfatică cronică) sau intracelulară miocardică (ex. hemocromatoza). Cadrul etiologic general al CMR secundare este enumerat în tabelul I.

Deşi CMR au fost considerate timp îndelungat boli predominante ale cordului drept, asociate cu fenomene de insuficiență cardiacă predominant dreaptă, astăzi se recunoaşte posibilitatea afectării biventriculare cu disfuncție cardiacă diastolică severă.

Tabelul I. Clasificarea cardiomiopatiilor restrictive secundare (bolile marcate cu asterisc sunt cauzele cel mai frecvent întâlnite de CMR).

Miocardice	Infiltrative	Amiloidoza* (primară, autozomal dominantă, senilă, secundară) Sarcoidoza* Boala Gaucher Boala Hurler
	Non-infiltrative	Idiopatică* Familială Cardiomiopatia diabetică Sclerodermia Pseudoxanthoma elasticum
	Boli de depozit (tezaurismoze)	Hemocromatoza Boala Fabry Boala Niemann-Pick Boala Hunter
Endomiocardice	Obliterative	Fibroza endomiocardică* Sindromul hipereozinofilic
	Non-obliterative	Carcinoidul Metastazele miocardice infiltrative Iradierea mediastinală Medicamente: derivații de antraciclină*, metisergide, ergotamina, busulfan, agenți cu mercur

Trei tipuri clinice de RCM pot fi identificate, în funcție de tipul de restricție miocardic, obținute din datele anatomice si hemodinamice. Tipul A este un model simetric, care afectează ambii ventriculi, în timp ce celelalte două sunt asimetrice, care implică în mod selectiv, fie ventriculul stâng (tip B) sau cel drept (tip C) (Tabel II).

Tabelul II. Clasificarea anatomofuncțională a CMR (modificat după Guadalahara, 1998 şi Ginghina, 2010)

	Tip A Afectare biventriculară simetrică	- Atrii mari, ventriculi mici / normali - Semne de congestie pulmonară şi venoasă
	Tip B Afectare predominant a ventriculului stâng	- Ventricul stâng mic, atriul stâng mare şi inima dreapta dilatată - Semne de congestie pulmonară
	Tip C Afectare predominant a ventriculului drept	- Ventricul drept mic, atriul drept mare - Semne de congestie venoasă - Scăderea presiunile sistemice şi pulmonare

În stadiile avansate de boală unele CMR evoluează către dilatație cavitară şi aspect de CM dilatativă (ex. amiloidoza), ceea ce poate face dificilă identificarea bolii care stă la baza suferinței cardiace inițiale.

PATOGENIE

Anomalia fiziopatologică principală a CMR este reprezentată de creşterea rigidității miocardului ventricular prin reducerea complianței parietale, care afectează umplerea diastolică ventriculară şi care se poate face numai cu presiuni mari.

La creşterea rezistenței la umplerea ventriculară în CMR pot contribui următoarele procese patologice:

- fibroza;
- hipertrofia şi infiltrarea miocardică;
- obliterarea parțială a cavității ventriculare prin țesut fibros (mai ales în afecțiunile în care este afectat concomitent şi endocardul);
- trombi care ocupă parțial cavitatea ventriculară.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

CMR se manifestă clinic sub forma insuficienței cardiace congestive, predominant dreaptă, în lipsa cardiomegaliei, asociată în general cu dimensiuni ventriculare normale ($VTDVS_i$<110 ml/m^2) ("cord normal ca dimensiuni cu semne de insuficiență cardiacă dreaptă"). Boala are evoluție progresivă, în general ireversibilă. Creşterea presiunilor atriale produce simptome de stază sistemică şi/sau pulmonară cu dispnee, ortopnee şi hepatalgie. Cele mai importante simptome sunt intoleranța la efort şi dispneea.

Examenul clinic identifică semnele presiunii venoase centrale crescute şi, în cazuri mai rare, ale presiunii capilare pulmonare crescute, atunci când procesul patologic afectează şi ventriculul stâng, în ciuda funcției sistolice normale. Turgescența jugulară este marcată şi se asociază cu unda X amplă şi undă Y adâncă pe jugulogramă, aspect ce reflectă fiziologia restrictivă a umplerii ventriculare drepte. Pulsul arterial este redus, datorită scăderii volumului sistolic. Cardiomegalia lipseşte, iar şocul apexian nu este deplasat lateral. Deseori pacienții au ritm neregulat prin prezența fibrilației atriale care complică frecvent CMR, datorită umplerii diastolice cu presiuni mari şi a dilatației atriale marcate.

Hepatomegalia de stază, ascita, revărsatele pleurale şi edemele periferice progresive sunt semne de insuficiență cardiacă dreaptă. În mod obişnuit, ficatul este mărit şi dureros; adesea este pulsatil, atunci când se asociază insuficiență tricuspidiană.

Complicațiile tromboembolice sistemice se întâlnesc până la 30% din cazuri şi se datorează de obicei trombozei intraventriculare localizată apical, atât în VD cât şi în VS. CMR cu afectare endomiocardică sunt cele care determină cel mai frecvent tromboza intracardiacă prin leziunea endocardică şi manifestări embolice consecutive.

b. Explorări paraclinice

Electrocardiograma standard demonstrează reducerea amplitudinii complexului QRS (hipovoltaj) şi prezența de aritmii atriale şi ventriculare. Tulburările de conducere atrio- ventriculare sau blocurile de ramură sunt întâlnite mai ales în CMR din bolile infiltrative. Dintre acestea amiloidoza este reputată a produce microvoltaj marcat al QRS.

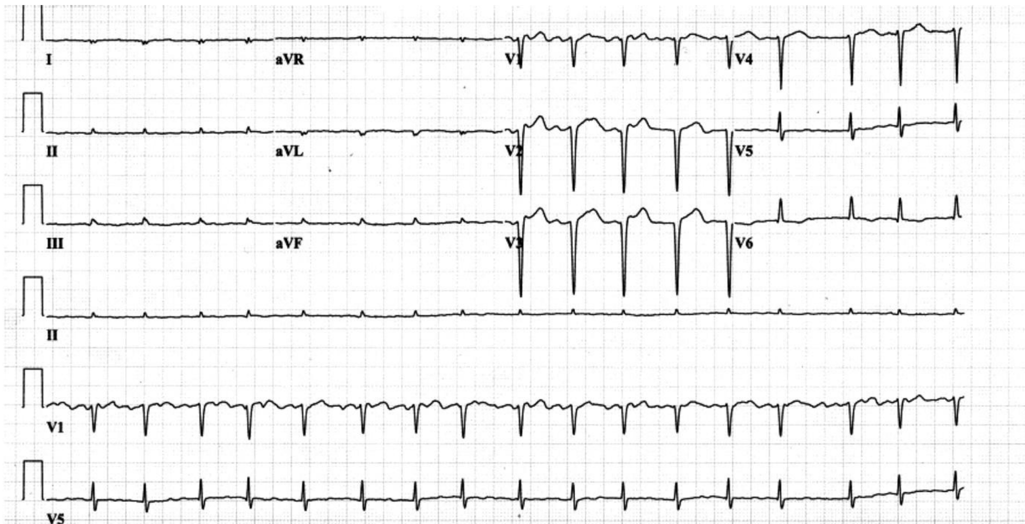


Fig. 1. Aspectul electrocardiografic al CMR din amiloidoză. Se remarcă microvoltajul din derivațiile unipolare ale membrelor.

c. Metode imagistice

Examenul radiologic toracic arată o opacitate cardiacă normală; dilatația atrială sau asocierea cu revărsat pericardic determină ocazional cardiomegalie. În cazul insuficienței cardiace drepte pot fi identificate revărsate pleurale. Disfuncția diastolică a VS se asociază cu semne de stază interstițială pulmonară.

Ecocardiografia confirmă dimensiunile cavitare normale ale ventriculilor şi funcția sistolică păstrată. În funcție de cauză aspectul ecografic al miocardului ventricular poate fi normal sau poate arăta hiperecogenitate difuză în formele specifice de CMR infiltrative. Cinetica parietală este de obicei normală (asociată cu funcție sistolică păstrată) sau este redusă difuz, când este prezentă disfuncția sistolică uşoară. Disfuncția diastolică are aspect variat, de la relaxare întârziată la aspect restrictiv cu reducerea marcată a duratei diastolei şi creşterea velocității undei E la peste de două ori velocitatea undei A (raport E/A>2).

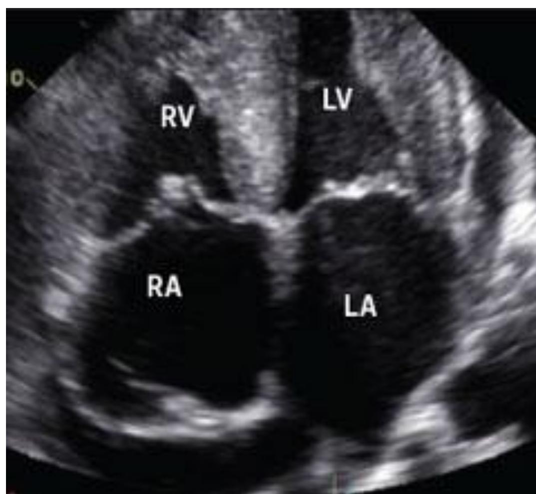


Fig. 2. Ecocardiografie transtoracică, sectiune apical 4 camere, intr-un caz de amiloidoză, cu pereți ventriculari hipertrofiați şi sever infiltrați (miocard hiperecogen), cu infiltrarea valvelor mitrală şi tricuspidiană, dilatare biatrială şi revărsat pericardic în dreptul peretelui lateral al VS şi în dreptul AD.

RMN cardiacă poate permite uneori diagnosticul diferențial între diferitele forme etiologice de CMR. Hemocromatoza determină reducerea semnalului miocardic datorită depunerii interstițiale de fier (tehnica T2*). RMN permite de asemenea diferențierea CMR de pericardita constrictivă.

Cateterismul cardiac drept şi stâng este o explorare necesară în cazul suspiciunii diagnostice de CMR: metoda poate confirma diagnosticul, permite aprecierea severității hemodinamice şi a etiologiei în cazul în care (preferabil) se efectuează şi biopsie endomiocardică.

Înregistrarea presiunii din cava superioară şi din atriul drept demonstrează o curbă asemănătoare jugulogramei, cu o undă Y adâncă cu pantă abruptă, de 90 grade şi presiuni medii crescute, fără variație respiratorie semnificativă.

Curba de presiune ventriculară dreaptă are aspectul caracteristic al semnului "rădăcinei pătrate" sau "dip and plateau": din cauza incapacității de relaxare a VD umplerea ventriculară se face în protodiastolă cu înregistrarea unei unde negative abrupte şi ample urmată de un platou cu presiune constantă până în telediastolă. Semnul "rădăcinei pătrate" pe curba de umplere ventriculară este comun în CMR şi în pericardita constrictivă. Presiunile de umplere mai mari în VS decât cele din VD se întâlnesc mai frecvent în CMR, față de pericardita

constrictivă. În aceasta din urmă presiunea sistolică din VD este mai redusă decât în CMR, iar presiunea telediastolică din VD este mai mare de 30% din presiunea sistolică, ceea ce poate servi drept criteriu de diferențiere între cele două tipuri de disfuncție diastolică.

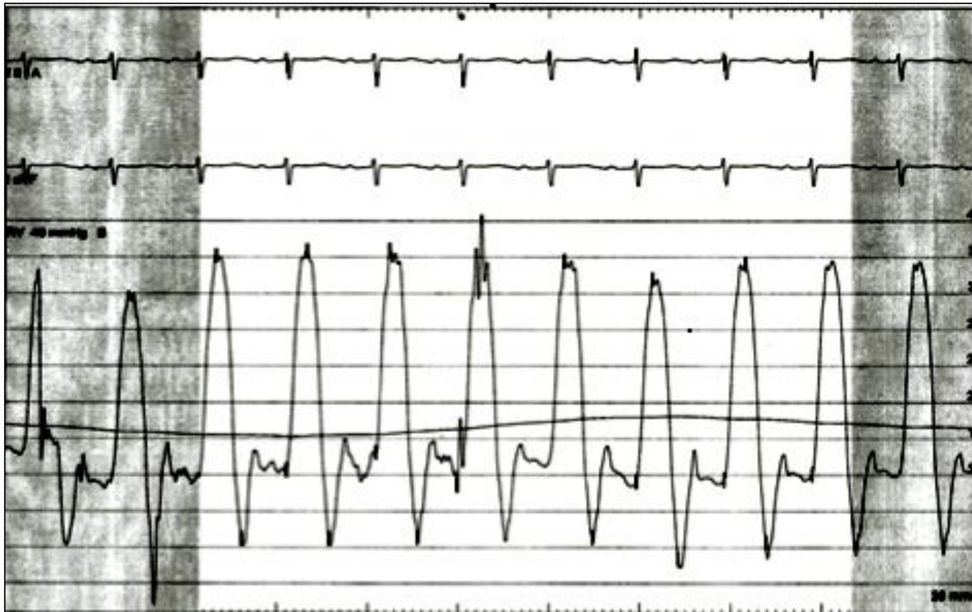


Fig. 3. Cateterism cardiac drept cu aspect “dip and plateau” (semnul rădăcinii pătrate).

Biopsia endomiocardică reprezintă examenul diagnostic invaziv cel mai utilizat pentru stabilirea formei etiologice de CMR şi este criteriul princeps de diferențiere de pericardita constrictivă. Necesită recoltarea mai multor probe endomiocardice (5-10) din locații diferite ale VD şi prepararea după tehnici histopatologice diferite în funcție de tipul de CMR presupus (ex: colorația simplă hematoxilină-eozină evidențiază numai aspectul cardiomiocitelor; colorația cu roşu de Congo pentru amiloid; colorația Movat pentru colagen şi țesut elastic; colorații specifice pentru hemosiderină, etc).

Diferențierea de pericardita constrictivă:

Există numeroase criterii propuse pentru diferențierea CMR de pericardita constrictivă, dar în unele cazuri diagnosticul diferențial este foarte dificil. Stabilirea unui diagnostic exact este important pentru că pericardita constrictivă se poate trata eficace şi radical prin pericardiectomie chirurgicală, spre deosebi-

re de CMR în care tratamentul este complex şi dificil şi ajunge adesea la ultima resursă, reprezentată de transplantul cardiac.

Cel mai simplu de aplicat sunt criteriile ecocardiografice (Tabel III):

- Astfel în CMR fluxul distolic mitral arată o undă E mult mai mare decât unda A (E/A > 2), cu timp de decelerare scurt al undei E (< 150 msec) şi timp de relaxare izovolumică redus (< 60 msec). Modificările descrise nu au variație în funcție de fazele respirației. Raportul între componenta sistolică şi cea diastolică (S/D) a fluxului venos pulmonar este mai mic de 1. Aspect similar cu S/D < 1 se observă şi la nivelul fluxului venos hepatic, cu inversare marcată în inspir profund. Doppler-ul tisular arată scăderea undei Em (<8 cm/sec) iar viteza de propagare a fluxului transmitral la mod M color este < 45 cm/sec.
- Pentru pericardita constrictivă pledează îngroşările sau calcificările pericardice, uneori observate pe radiografia toracică standard sau la radioscopie, dar utilitatea diagnostică cea mai mare o au metodele imagistice moderne de tipul CT sau RMN. Un pericard mai gros de 4 mm la RMN sau CT este un argument important în favoarea pericarditei constrictive.

Unii markeri biologici pot fi de asemenea folosiți în diagnosticul diferențial dintre cele două boli. Peptidul natriuretic atrial (BNP) este crescut marcat în ser în cazul CMR, față de pericardita constrictivă.

Cateterismul cardiac cu biopsie endomiocardică reprezintă ultima şi cele mai fiabilă metodă de diferențiere între CMR şi pericardita constrictivă. Caracterele utilizate pentru diferențierea clinică şi paraclinică între cele două entități sunt demonstrate în tabelul IV.

Tabelul III. Criteriile ecocardiografice de diferențiere între cardiomiopatia restrictivă şi pericardita constrictivă

		Cardiomiopatia restrictivă	**Pericardita constrictivă**
Eco 2D		- Volume VS normale/scăzute - Funcție VS normală - Dilatare biatrială - HVS - Dilatare VCI	- Volume VS normale - Funcție VS normala - Dilatare biatrială - Dimensiuni normale pereți VS - Dilatare VCI - Ingroşare pericardică+/- revărsat pericardic
M mod color (Vp)		<40cm/sec	>100cm/sec
Doppler pulsat	Transmitral	- E/A>2 - TDE<150msec - TRIV<60msec - Absența variațiilor respiratorii ale undei E	- E/A>2 - TDE<150msec - Inspir: ↓E>25%, ↑TRIV>20% - Expir: modificări inverse
	Transtricuspidian	- E/A>2 - TDE scade în inspir - Variații uşoare respiratorii ale undei E	- Inspir: ↑E, Vmax RT - Expir: modificări inverse - TDE scăzut
	Vene pulmonare	- S/D=0,5	- S/D=1 - Inspir: scad S şi D - Expir: modificări inverse
	Vene hepatice	- S/D=1	- Inspir: creştere min a S şi D - Expir: fluxuri retrograde crescute
Doppler tisular inel mitral (vel Em)		<8cm/sec	>8cm/sec

Tabelul IV. Criteriile utilizate pentru diferențierea între CMR şi pericardita constrictivă

	Cardiomiopatia restrictivă	**Pericardita constrictivă**
Anamneză şi antecedente patologice	Istoric de boală sistemică cu afectare miocardică (amiloidoză, sarcoidoză, hemocromatoză)	Istoric de pericardită (mai ales tuberculoasă), iradiere toracică, boli auto-imune cu afectare pericardică principală (ex. poliartrita reumatoidă)
Aspectul ECG	Tulburări de conducere atrio-ventriculare şi intra-ventriculare	Anomalii de repolarizare (ST sau T) difuze
BNP seric	Crescut marcat (> 5 x valori normale)	Normal sau crescut uşor
Rx toracic	Opacitate cardiacă normală sau dilatație atrială marcată	Calcificări pericardice în examen scopic sau la grafie
CT sau RMN	Pericard normal, modificări miocardice specifice etiologiei CMR	Îngroşare pericardică, prezența de calcificări
Aspectul hemodinamic	- Platoul diastolic al curbei presionale în VD < 1/3 din presiunea sistolică; - PAPs crescută > 50 mmHg (cu afectare concomitentă a VS);	- Platoul diastolic al curbei presionale în VD > 1/3 din presiunea sistolică; - PAPs normală sau uşor crescută; - Variație respiratorie marca-
Biopsie endo-miocardică	Hipertrofie cardio- miocitară, fibroză endomiocardică, infiltrat interstițial sau intracelular	Normală

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Considerații generale. În lipsa unei cauze specifice care beneficiază de tratament etiologic, terapia CMR este empirică şi se adresează simptomelor de insuficiență cardiacă.

Reducerea presiunilor de umplere ventriculară prin reducerea presarcinii cu diuretice poate ameliora parțial staza venoasă sistemică sau pulmonară, dar se poate asocia cu scăderea debitului cardiac având în vedere dependența de presiunile mari de umplere diastolică a ambilor ventriculi. Din acest motiv inclusiv terapia vasodilatatoare cu inhibitori de enzimă de conversie nu poate fi utilizată decât cu precauția de a nu scădea excesiv tensiunea arterială sistemică.

Pacienții cărora li se administrează doze mici de inhibitori de enzimă de conversie pot dezvolta hipotensiune ortostatică; aceasta este determinată uneori de asocierea CMR cu neuropatia vegetativă produsă de aceeaşi boală care afectează şi miocardul (ex. amiloidoza).

Instalarea fibrilației atriale agravează disfuncția diastolică prin scurtarea duratei diastolei şi abolirea sistolei atriale, astfel încât menținerea ritmului sinusal pe termen cât mai lung este esențială. Digitalicele trebuie folosite cu prudență datorită riscului crescut de toxicitate, mai ales în amiloidoză. Betablocantele sunt mult mai utile pentru controlul frecvenței cardiace în fibrilația atrială şi sunt eficace în stadiile inițiale de boală; în stadiile avansate ale CMR ele pot agrava simptomele prin efectul negativ asupra debitului cardiac.

Anticoagularea cronică orală cu acenocumarol sau warfarină este necesară la toți pacienții cu fibrilație atrială, cu tromboză apicală şi la cei cu debit cardiac redus pentru reducerea riscului cardio-embolic.

Transplantul cardiac reprezintă ultima resursă terapeutică în CMR şi este necesară mai ales la tinerii care dezvoltă insuficiență cardiacă refractară.

PROGNOSTIC

CMR au prognostic foarte variat în funcție de etiologie. Mortalitatea cea mai mare o au CMR din hemocromatoză (>75% la 2 ani de la diagnostic) şi cea din amiloidoză, care evoluează rapid progresiv. Evoluția cea mai blândă o au CMR idiopatică şi cea din sarcoidoză, cunoscându-se evoluția bună a acesteia din urmă sub tratment cortizonic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Maron B, Towbin J, Gaetano T, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
2. Popescu BA, Ginghina C. *Ecocardiografia Doppler*. 2011.
3. Cooper L, Baughman K, Feldman A, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; 116: 2216 -33.
4. Zwas DR, Gotsman I, Admon D, Keren A. Advances in the differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Herz*. 2012; 37(6): 664-73

5. Nihoyannopoulos P, Dawson D. Restrictive cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(8): iii23-33.
6. Zangwill S, Hamilton R. Restrictive Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl 2: S41-3.
7. Ginghină C, Mihalache R, Popescu BA, Jurcuț R. Restrictive cardiomyopathy-an outdated concept? *Rom J Intern Med* 2010; 48(4): 293-8.
8. Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33: 1321.
9. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive Cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24(3): 214-20.
10. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1668.
11. Hare JM. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Disease*, 9th edition. Philadelphia: WB Saunders 2012: 1561-1581.
12. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi B. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3577.
13. Moraes F, Lapa C, Hazin S, et al. Surgery for endomyocardial fibrosis revisited. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 309.
14. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin M. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007; 116: 2860.
15. Coman I, Enache R. Cardiomiopatia restrictiva. In Ginghina C. *Mic tratat de cardiologie*. Ed. Academiei Romane 2010: 367-378.
16. Kushwaha S, Fallon J, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 267.
17. Karila L (red.). *Le Book des ECN*. Ed. La Revue du praticien 2011 (ediția în limba română redactor Elena Adriana Roiu, Ed. Medicală Universitară Iuliu-Hațieganu, Cluj Napoca 2011).
18. Georgescu GIM, Arsenescu C. *Tratamentul rational al bolilor cardiovasculare majore*. Iaşi 2001.
19. Ginghină C, Popescu BA, Jurcut R. *Esentialul in ecocardiografie*. ed.2. Bucureşti 2013.

CARDIOPATII CONGENITALE ALE ADULTULUI

CONSIDERAȚII GENERALE

Cardiopatiile congenitale reprezintă mulțimea anomaliilor structurale ale inimii şi vaselor mari intratoracice, prezente la naştere şi având consecințe funcționale. Convențional, cardiomiopatiile genetice (hipertrofică, displazia aritmogenă a ventriculului drept, noncompactarea ventriculului stâng, glicogenozele, cardiomiopatiile restrictivă şi dilatativă cu componentă genetică cel puțin parțială), sindromul Marfan, precum şi tulburările de ritm şi de conducere congenitale, existente în absența oricărei leziuni cardiace structurale, reprezintă fiecare, capitole separate de afecțiuni cardiace înnăscute, care **nu aparțin** mulțimii clasice a cardiopatiilor congenitale. Defectele septale atrial (DSA) şi ventricular (DSV), canalul arterial persistent (PCA), stenoza pulmonară (SP) şi coarctația aortei (CoAo) sunt cardiopatii congenitale necianogene la naştere, iar tetralogia Fallot este cea mai frecventă cardiopatie congenitală cianogenă la naştere. O parte dintre cardiopatiile necianogene la naştere pot deveni cianogene mai târziu în viață a) cu cianoză centrală, fie odată cu instalarea sindromului Eisenmenger şi inversarea şuntului, pe fondul creşterii ireversibile a rezistenței vasculare pulmonare (DSA, DSV, PCA), fie datorită agravării progresive a obstrucției (SP), sau b) cu cianoză periferică, atunci când se complică cu insuficiență cardiacă (DSV, PCA) (Figura 1). Cianoza centrală asociată imediat după naştere tetralogiei Fallot, sau mai târziu stenozei pulmonare severe nu înseamnă sindrom Eisenmenger, ci şuntarea circulației pulmonare. De obicei, se doreşte corecția anatomică (spontană, instrumentală sau chirurgicală) a unei cardiopatii congenitale, cât mai devreme posibil, pentru prevenirea complicațiilor ei. Dimpotrivă, uneori, menținerea unor şunturi (DSA, DSV, PCA) este absolut necesară pentru a permite supraviețuirea unor cardiopatii congenitale complexe.

		CIANOZĂ			
		DA			NU
		CIANOZĂ LA NAȘTERE = = CARDIOPATII CIANOGENE (1.cianoză centrală prin unul din: șunt D-S, decuplarea circulațiilor, amestec în arterele mari; 2.cianoză periferică = insuf.cardiacă)	CIANOZĂ TARDIVĂ		
			CENTRALĂ (SINDROM EISENMENGER)	PERIFERICĂ (INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ)	
ȘUNT	DA	**TETRALOGIA FALLOT** Boala Ebstein; Atrezia tricuspidei + DSA; Atrezia pulmonarei + DSA; Transpoziția arterelor mari + DSA + +PCA; Transpoziția corectată a arterelor mari (TCAM) + DSV + SP; Trunchiul arterial comun; Ventriculul drept cu dublă cale de ieșire (VDDCI) + DSV subaortic + SP; Ventriculul drept cu dublă cale de ieșire (VDDCI) + DSV subpulmonar; Drenajul venos pulmonar aberant total (DVPAT) tip obstructiv + FOP; Hipoplazia cordului stâng + PCA + DSA	**DSA moderat /mare** **DSV moderat / mare** **PCA moderat / mare** Canalul atrioventricular comun (CAVC)	**DSA, DSV, PCA mari, Coarctația aortei (CoAo) severă, la nou-născut** CAVC; VDDCI + DSV subaortic, fără SP; DVPAT nonobstructiv + FOP	**DSA, DSV, PCA mici**
	NU				**CoAo, SP** SAo congenitală; TCAM

Figura 1. Clasificarea cardiopatiilor congenitale în funcție de prezența sau absența cianozei și a șuntului

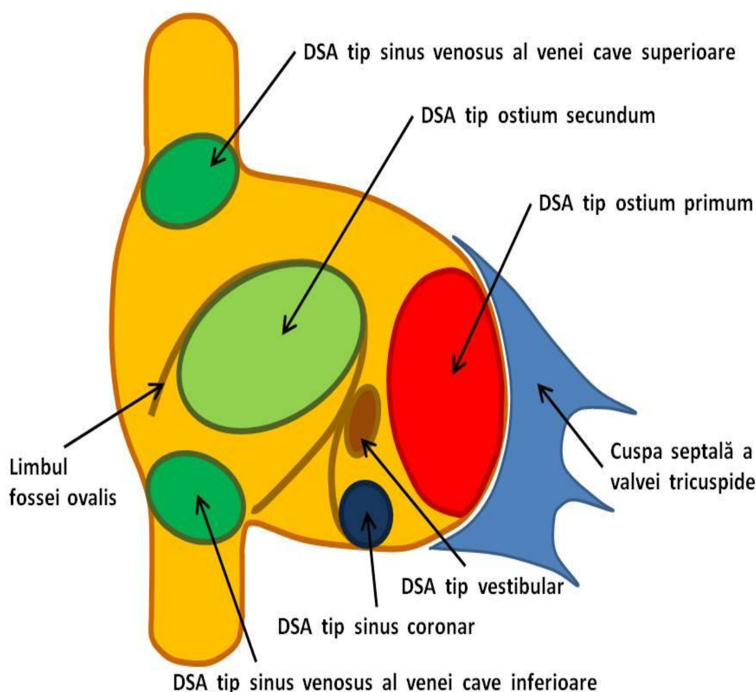


Figura 2. Clasificarea topografică a defectului septal atrial, pe fața dreaptă a septului interatrial

DEFECTUL SEPTAL ATRIAL (DSA)

DEFINIȚIE, CLASIFICARE

Lipsă unică sau multiplă de substanță a septului interatrial, realizând o comunicare interatrială hemodinamică directă, sau indirectă (prin intermediul venelor care drenează în atrii). În ordinea descrescătoare a frecvenței, există următoarele localizări posibile ale DSA (figura 2):

1. DSA tip ostium secundum (DSA-OS), reprezentând 70% din toate cazurile de DSA,

2. DSA tip ostium primum (DSA-OP) (15% ca defecte izolate, din toate cazurile de DSA)

3. DSA tip sinus venosus (DSA-SV) (10%),

4. DSA tip sinus coronar (DSA-SC),

5. DSA tip vestibular. DSA poate fi izolat, sau asociat cu alte anomalii, ca de exemplu: DSA + absența congenitală a policelui, sau a radius-ului (sindromul Holt-Oram), DSA-OP (în sindromul Down, ca element component al canalului atrioventricular comun CAVC), DSA-SV + drenaj venos pulmonar aberant parțial (în cazul DSA-SV al VCI, drenajul anormal în VCI al venelor lobilor pulmonari drepți inferior şi mediu hipoplazici creează pe radiografia toracică o imagine tubulară paracardiacă dreaptă asemănătoare unei săbii turceşti şi poartă numele de sindromul scimitar), DSA-SC + vena cavă superioară stângă persistentă (sindromul Raghib), DSA + prolapsul valvei mitrale, DSA + stenoză mitrală (SM) (reumatismală) (sindromul Lutembacher). Atriul unic reprezintă o formă extremă de DSA-OP, în cadrul CAVC.

PATOGENIE

1. DSA-OS este denumit ”tip ostium secundum” întrucât este rezultatul măririi anormale a orificiului embrionar secundar al septum primum (prin deficiența cel puțin parțială a fossei ovalis (= porțiunea centrală subțire a septum primum = valva foramen ovale). În ciuda atributului ”secundum”, formarea DSA-OS nu are, de cele mai multe ori, legătură cu septum secundum, astfel încât, de obicei, septum secundum are dimensiuni normale şi delimitează posterior, superior şi anterior, prin marginea sa liberă (= inelul lui Vieussens = limbul fossei ovalis) defectul, atunci când acesta este restrâns doar la o parte din fossa ovalis şi are margini de lățimi semnificative (nu neapărat egale) în toate

direcțiile. Ceva mai rar, absența completă a fossei ovalis creează un DSA-OS de dimensiuni mari, care ajunge până la orificiul venei cave inferioare. În cazul atât al absenței complete a fossei ovalis, cât şi al absenței septum secundum, rezultă un DSA-OS de dimensiuni foarte mari, extins posterior până la orificiile ambelor vene cave, iar anterior până la extremitatea anterioară musculară a limbului fossei ovalis (= fuziunea dintre spina vestibulară şi capul anterior gros al septum primum), păstrând astfel o distanță față de inelele valvulare atrioventriculare;

2. DSA-OP reprezintă persistența anormală a orificiului embrionar primar al septum primum, datorată lipsei fuziunii capului anterior gros, mezenchimal, al septum primum, cu pernuțele endocardice atrioventriculare şi cu spina vestibulară. DSA-OP reprezintă o formă incompletă de defect septal atrioventricular (= canal atrioventricular), caracterizat printr-o joncțiune atrioventriculară comună, spre deosebire de toate celelalte tipuri de defecte septale atriale, în cazul cărora joncțiunile atrioventriculare dreaptă şi stângă sunt distincte;

3. DSA-SV este situat în exteriorul limitelor fossei ovalis şi posterior de ea. Nu reprezintă un defect anatomic propriu-zis al septului interatrial, ci rezultă din fuziunea anormală a sinusului venos embrionar cu peretele atrial. Comunicarea anormală se realizează între o venă pulmonară dreaptă şi o venă cavă (sau atriul drept). Varianta cea mai frecventă este DSA-SV al venei cave superioare (VCS) şi rezultă prin absența peretelui anterior al venei pulmonare drepte superioare şi al celui posterolateral al segmentului terminal al VCS, în timp ce, la rândul ei, VCS se deschide în ambele atrii, călare pe septul interatrial. Varianta cea mai rară este DSA-SV al venei cave inferioare (VCI) şi rezultă prin comunicarea directă dintre una dintre venele pulmonare drepte mijlocie sau inferioară şi atriul drept, aproape de orificiul VCI (motiv pentru care denumirea ”DSA-SV al VCI” este întrucâtva improprie). Limita anterioară şi inferioară a DSA-SV al VCS este limbul fossei ovalis. Limita anterioară şi superioară a DSA-SV al VCI este mai puțin bine definită, întrucât el se suprapune peste extensia către orificiul VCI a unui DSA-OS de dimensiuni mari;

4. DSA tip sinus coronar (DSA-SC) rezultă prin resorbția anormală a peretelui orizontal dintre sinusul coronar şi atriul stâng şi se asociază adeseori cu persistența venei cave superioare stângi, care drenează în colțul superior stâng al atriului stâng, între orificiul venei pulmonare superioare stângi şi ure-

chiuşa stângă; nici DSA-SC nu reprezintă un defect anatomic propriu-zis al septului interatrial;

5. DSA tip vestibular se găseşte între localizările DSA-OS şi DSA-OP şi rezultă prin absenţa porţiunii septale a extremităţii anterioare musculare a limbului fossei ovalis.

În mod normal, după naştere, are loc închiderea foramen ovale, mai întâi funcţională (datorită creşterii presiunii din atriul stâng, în urma intrării în funcţiune a circulaţiei pulmonare şi scăderii presiunii în atriul drept, ca urmare a obliterării ductului venos), apoi anatomică. Absenţa alipirii anatomice a marginii superioare a fossei ovalis de limbul ei se numeşte foramen ovale patent (FOP) şi este întâlnită la aproape o treime din populaţia adultă. Deşi nu reprezintă un defect septal atrial propriu-zis, FOP poate permite embolii sistemice paradoxale, având punctul de plecare în venele membrelor inferioare.

Orice DSA permite un flux al sângelui între cele două atrii (şunt intracardiac continuu), a cărui valoare este funcţie de diferenţa de presiune dintre atrii, aria defectului, diferenţa dintre complianţele cavităţilor cardiace drepte şi stângi şi diferenţa dintre rezistenţele vasculare pulmonară (RVP) şi sistemică (RVS). DSA mic nu contează semnificativ din punct de vedere hemodinamic, iar atunci când este de tip ostium secundum se poate închide spontan (însă mai rar decât defectul septal ventricular mic, iar o parte dintre cazurile de DSA-OS mic, închis spontan, sunt în realitate FOP). În primii 3-4 ani de viaţă, şuntul prin DSA este împiedicat, la început (primele 2 luni) inclusiv de RVP încă crescută în mod fiziologic, iar ulterior, doar de complianţa încă redusă a ventriculului drept (VD). Odată cu primii ani ai copilăriei (şi pentru relativ multă vreme) fluxul creşte progresiv şi curge lin, dinspre atriul stâng (AS) spre atriul drept (AD), întrucât presiunea atrială stângă este doar foarte puţin mai mare decât cea atrială dreaptă, complianţa cavităţilor cardiace drepte şi a arterei pulmonare (AP) este mai mare faţă de complianţa cavităţilor stângi, iar RVP este mică (= normală). Scăderea complianţei ventriculare stângi odată cu înaintarea în vârstă accentuează fluxul. Acest flux reprezintă un debit suplimentar (adăugat debitului cardiac normal) prin circuitul format din cavităţile înalt compliante pe care le traversează (şi pe care le dilată, cu excepţia atriului stâng): AS, AD, VD, AP, capilarele pulmonare şi venele pulmonare. Deşi atriul stâng face parte din circuitul traversat de şunt astfel încât, la prima vedere, ar trebui să fie şi el dilatat, în realitate el nu se dilată, deoarece se descarcă imediat în atriul drept. În privinţa

debitelor, partea circulației sistemice reprezentată de ventriculul stâng (VS), aortă, capilarele sistemice şi venele sistemice este traversată de debitul cardiac normal, iar circuitul format de AS, AD, VD, AP, capilarele pulmonare şi venele pulmonare este traversat de debitul cardiac normal plus debitul suplimentar prin DSA. În consecință, debitul pulmonar Qp este mai mare decât debitul sistemic Qs. Cu cât raportul Qp/Qs este mai mare, cu atât dilatarea cavităților drepte şi a AP, precum şi încărcarea circulației pulmonare sunt mai pronunțate (cu expresie clinică şi imagistică), simptomele şi semnele clinice auscultatorii sunt mai probabile, iar riscul apariției pe termen lung a sindromului Eisenmenger este mai mare. Odată cu apariția sindromului Eisenmenger (în general târziu, după vârsta de 30 ani, inclusiv în cazul DSA-OP izolat), şuntul de la stânga spre dreapta prin defect scade progresiv în timp la zero, după care se inversează în mod ireversibil. În afara sindromului Eisenmenger, celelalte complicații ale DSA sunt insuficiența cardiacă (IC) (rară, la copilul mic cu DSA mare), fibrilație atrială şi flutter atrial (după vârsta de 30 ani, uneori chiar dacă DSA a fost închis în prealabil), boala nodului sinusal şi emboliile paradoxale (rare). Riscul de endocardită al DSA izolat este mic.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Tabloul clinic este cu atât mai probabil, cu cât şuntul prin defect este mai mare; **simptome*:*** dispnee de efort şi slăbiciune de efort, palpitații (la adult pot indica fibrilație sau flutter atriale), infecții respiratorii frecvente, platipnee-ortodeoxie; **semne esențiale**: suflu sistolic ejecțional slab (maximum 3/6) parasternal stâng superior, eventual iradiat spre ambele axile (generat de debitul sistolic crescut prin artera pulmonară şi nu de trecerea sângelui prin orificiul DSA, care este tăcută şi nu produce, de obicei, nimic la ascultație); dedublare largă şi fixă a zgomotului II (largă fie din cauza prelungirii prin debit a sistolei ventriculare drepte, fie din cauza întârzierii curbei presiunii arteriale pulmonare, fie din cauza blocului de ramură dreaptă (BRD); neinfluențată de respirație, întrucât comunicarea interatrială permite în mod direct creşterea presarcinii fiecărui ventricul pe seama creşterii presarcinii celuilalt şi astfel compensarea reciprocă a perioadelor de ejecție, atât în inspir, cât şi în expir); **alte semne**: bombare sistolică parasternală stângă inferioară (= impuls ventricular drept); componentă tricuspidiană intensă a zgomotului I (valva tricuspidă porneşte spre

închidere din poziția larg deschisă în telediastolă), cu excepția DSA-OP (în care intervalul PR lung determină un efect invers); suflu diastolic parasternal stâng inferior slab (produs prin debit diastolic prea mare pentru valva tricuspidă normală şi având timbru mai înalt decât uruitura diastolică mitrală); suflu sistolic apical, în caz de cleft al valvei mitrale asociat cu DSA-OP; DSA necomplicat nu este cianotic; cianoza observată precoce în DSA indică atriul unic, sau drenajul în AS al venei cave superioare stângi asociate DSA-SC, sau altă cardiopatie congenitală cianogenă, coexistentă cu DSA; **tabloul clinic în DSA complicat cu sindromul Eisenmenger**: dispneea de efort se agravează, apar cianoza centrală şi hipocratismul digital, hipertensiunea pulmonară amplifică impulsul sistolic ventricular drept, şterge suflurile de debit (pulmonar sistolic şi tricuspidian diastolic), pensează zgomotul II şi îi întăreşte componenta pulmonară P2, dilată suplimentar inima dreaptă, generând sufluri de regurgitare funcțională (tricuspidian sistolic şi pulmonar diastolic).

b. Metode imagistice

• **electrocardiograma** (Figura 3): exprimă hipertrofia ventriculară dreaptă (HVD) de tip volum, sub forma complexului QRS de tip rSR' în V1-V2, cu ÂQRS în plan frontal peste +90 grade la copil şi în jur de +90 grade la adult, pentru toate tipurile DSA, cu excepția DSA-OP, în care complexul rSR' are, dimpotrivă, deviație axială stângă (datorită poziției anatomice posterioare a ramurilor fasciculului His, fără a reprezenta bloc bifascicular). Amplitudinea R' este sub 15 mm în absența sindromului Eisenmenger şi creşte odată cu creşterea RVP, complexul QRS transformându-se în R monofazic. BRD apare la vârstă înaintată. Intervalul PR este alungit în DSA-OP. Axa frontală a undei P este orientată la stânga în DSA-SV. După vârsta de 40 ani, apar fibrilația şi flutter-ul atrial.

• **radiografia toracică de față şi de profil**: exprimă dilatarea AD (bombarea arcului inferior drept pe imaginea frontală), dilatarea VD (pensarea spațiului retrosternal pe imaginea de profil), dilatarea arterei pulmonare (bombarea arcului mijlociu stâng pe imaginea frontală). Circulația pulmonară periferică este încărcată (uneori asimetric, mai mult pe dreapta) în absența sindromului Eisenmenger şi săracă odată cu instalarea lui.

• **ecocardiograma transtoracică** (Figura 3) **+/- transesofagiană** reprezintă metoda diagnostică imagistică esențială: confirmă prezența, precizează topografia şi permite măsurarea defectului şi a lărgimii marginilor septului res-

tant, documentează şuntul şi sensul acestuia (continuu, dominant stânga-dreapta, cu excepția protosistolei ventriculare, când se inversează tranzitoriu, îndeosebi în inspir, fără a însemna hipertensiune pulmonară), dilatarea cavităților drepte, a trunchiului şi ramurilor principale ale arterei pulmonare, eventuala aplatizare şi mişcare paradoxală a septului interventricular (secundare încărcării de volum a VD), estimează presiunea în AP, permite calculul debitelor cardiace drept şi stâng şi al raportului Qp/Qs dintre ele. De asemenea, permite urmărirea în timp a rezultatului închiderii instrumentale sau chirurgicale a defectului.

• **cateterismul cardiac**: este necesar doar pentru calculul raportului Qp/Qs (atunci când calculul ecocardiografic nu este posibil), diagnosticul DSA-SV, măsurarea RVP (în cazul suspectării hipertensiunii pulmonare HTP), precum şi pentru ghidarea implantării instrumentale a dispozitivelor de închidere.

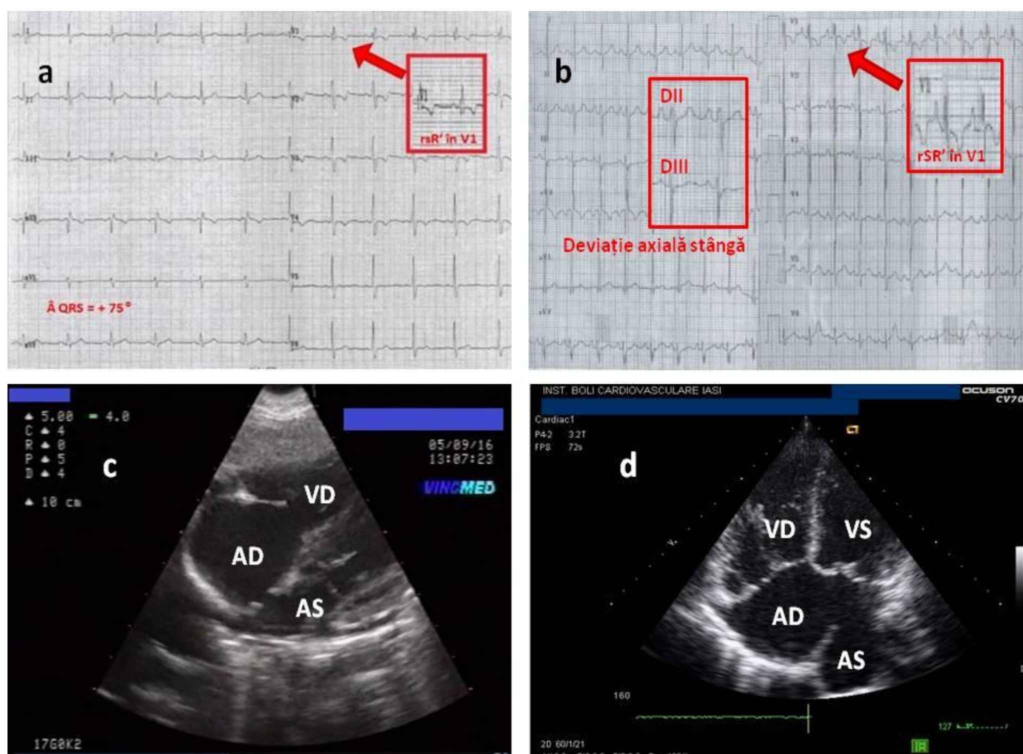


Figura 3. Electrocardiograma în defectul septal atrial tip ostium secundum (a) şi ostium primum (b); Ecocardiograma în secțiunea subcostală 4 camere în DSA-OS (c) şi în apicală 4 camere în DSA-OP (d).

c. Sinteza diagnosticului: dedublare largă şi fixă a ZII şi suflu sistolic slab în focarul pulmonarei, la un pacient oligosimptomatic şi fără cianoză, cu rSR' în derivațiile precordiale drepte, bombarea arcului mijlociu stâng şi circulație

pulmonară încărcată pe radiografia frontală, pensarea spațiului retrosternal pe radiografia de profil, cu documentarea ecocardiografică a dilatării cavităților drepte şi a discontinuității septului interatrial, cu şunt observat la examenul Doppler color.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică: cardioversia electrică a fibrilației atriale, sub anticoagulant şi antiaritmic;

b. Farmacologică: diuretic pentru IC, antiaritmic (amiodarona de elecție) pentru fibrilația / flutter-ul atrial; anticoagulant oral, pentru fibrilația / flutter-ul atrial şi pentru profilaxia secundară a emboliei paradoxale, anticoagulant oral (sau antiagregante plachetare) pentru profilaxia trombozei precoce pe suprafața dispozitivului de închidere instrumentală; de obicei, DSA nu necesită profilaxia endocarditei infecțioase; profilaxia este necesară doar în cazul şuntului rezidual după închiderea instrumentală sau chirurgicală, sau în cazul asocierii cu cleftul de valvă mitrală sau cu defecte congenitale cianogene, sau în primele 6 luni după închiderea instrumentală sau chirurgicală fără şunt rezidual;

Indicații de închidere: DSA cu diametrul peste 5 mm şi dilatarea cavităților drepte (corespunzător unui raport Qp/Qs peste 1 .5) are indicație de închidere instrumentală sau chirurgicală, urgentă în caz de IC la copilul mic, electivă în absența ei (de preferat după 2 ani, dar înainte de vârsta şcolară). DSA cu diametrul sub 5 mm trebuie închis doar pentru profilaxia secundară a emboliei paradoxale, sau pentru platipnee-ortodeoxie. Închiderea devine contraindicată în cazul DSA complicat cu sindrom Eisenmenger, sau în cazul unei cardiopatii congenitale complexe, a cărei supraviețuire depinde de DSA;

c. Instrumentală: închidere cu dispozitiv Amplatzer şi are indicație doar pentru DSA-OS (cu margini ale septului rezidual suficient de largi în toate direcțiile pentru a permite ancorarea dispozitivului), fossa ovalis fenestrată sau anevrismală;

d. Chirurgicală: închidere prin sutură simplă sau petec a DSA-OS nerezolvabil instrumental, închidere prin petec a altor tipuri de DSA (cu reorientarea venei pulmonare în AS, în caz de DSA-SV). Regresia dilatării cavităților drepte şi normalizarea ZII au loc cu întârziere (2 ani postoperator), cu atât mai târziu cu cât şuntul a fost mai mare şi închiderea mai tardivă. Risc de pauze sinusale şi stenoză a VCS distale, după închiderea DSV-SV al VCS.

PROGNOSTIC

DSA-OS mic se poate închide spontan la copilul mic. Oricare altă variantă rămâne deschisă definitiv. În DSA izolat (inclusiv în DSA-OP fără cleft VMA), endocardita infecțioasă este foarte rară, iar sindromul Eisenmenger (consecința clinică a creşterii RVP peste 7 unități Wood) apare relativ târziu, cu excepția DSA-OP component al CAVC, caz în care sindromul Eisenmenger apare foarte devreme, în primul an de viață. Şuntul stânga-dreapta este cu atât mai mare, cu cât defectul este mai mare, sau în caz de asociere cu orice altă anomalie congenitală (cleft VMA, CoAo) sau dobândită (SM, disfuncție VS) care creşte presiunea din AS, putând produce IC la copil, sau sindrom Eisenmenger precoce. Riscurile de fibrilație atrială, flutter atrial şi embolie paradoxală cresc odată cu vârsta.

DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR (DSV)

DEFINIȚIE ŞI CLASIFICARE

Lipsă unică sau multiplă de substanță în oricare regiune a septului interventricular (SIV), realizând o comunicare interventriculară hemodinamică. În cazul alinierii normale a SIV cu septul interatrial şi cu cel interaorticopulmonar, planele defectului septal ventricular anatomic şi cel al comunicării interventriculare hemodinamice coincid. În ordinea descrescătoare a frecvenței, există următoarele localizări posibile ale DSV, dintre care ultimele trei aparțin SIV muscular (Figura 4):

1. perimembranos, situat între cuspele anterioară şi septală ale valvei tricuspide, sub triunghiul intervalvular dintre cuspele dreaptă şi noncoronariană ale valvei aortice şi posterior de baza pilierului infundibular (conal) al lui Luschka (70% din toate cazurile de DSV),

2. trabecular, sub banda septală (posterioară) a trabeculei septomarginale şi anterior de marginea liberă a cuspei septale a valvei tricuspide (15%),

3. al septului de intrare (septul canalului atrioventricular), situat în zona acoperită de cuspa septală în poziție deschisă a valvei tricuspide (8%) şi

4. infundibular (= al septului de ieşire = dublu angajat = juxtaarterial), situat între banda septală (posterioară) a trabeculei septomarginale şi valva pulmonară (7%).

Oricare ar fi localizarea sa, DSV poate fi izolat, sau element aparţinând unor anomalii congenitale complexe, poate avea marginile septului restant aliniate sau nealiniate (septul de ieşire nealiniat cu cel de intrare), poate fi unic, sau multiplu (DSV trabeculare multiple creează un aspect de ”şvaițer”), poate fi mic (aria DSV/aria suprafeței corpului sub 0 .5 cm^2/m^2), moderat (raportul ariilor între 0 .5 cm^2/m^2 şi 1 cm^2/m^2), sau mare (raportul ariilor peste 1 cm^2/m^2).

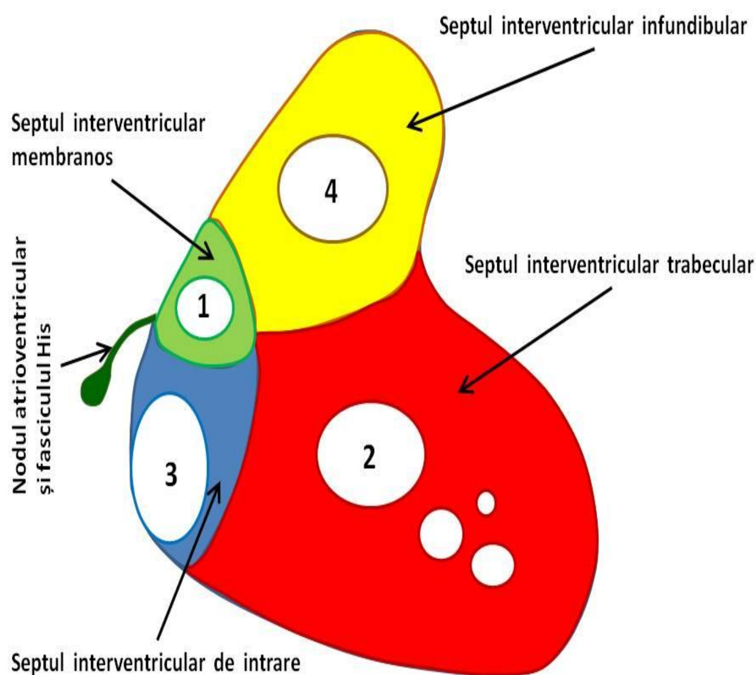


Figura 4. Clasificarea topografică a defectului septal ventricular: 1. perimembranos; 2. trabecular; 3. al septului de intrare; 4. infundibular.

PATOGENIE

Orice DSV permite un flux al sângelui între cei doi ventriculi (şunt intracardiac continuu), a cărui valoare este funcție de diferența de presiune dintre ventriculi, aria defectului şi diferența dintre rezistențele vasculare pulmonară (RVP) şi sistemică (RVS). În cazul concordanței ventriculo-arteriale (absența transpoziției corectate sau necorectate a vaselor mari) şi a RVP normale, fluxul

prin DSV curge dinspre VS anatomic către VD anatomic şi, indiferent de localizarea pe septul interventricular, valoarea fluxului depinde de aria defectului. În primele 2 luni după naştere, RVP încă crescută în mod fiziologic împiedică şuntul semnificativ prin defect. În general, un DSV mic opune rezistență semnificativă la fluxul sanguin interventricular şi menține diferența de presiune între ventriculi, motiv pentru care este numit restrictiv. El este zgomotos din punct de vedere ascultatoriu (produce suflu intens, prin turbulența jetului sanguin care traversează defectul îngust, sub diferență mare de presiune), dar nesemnificativ din punct de vedere hemodinamic, singurul risc în cursul vieții fiind cel al endocarditei infecțioase. Dimpotrivă, un DSV mare nu opune rezistență semnificativă la flux şi permite egalizarea presiunilor din ventriculi, motiv pentru care este numit non-restrictiv. Acesta este aproape silențios din punct de vedere ascultatoriu (produce suflu slab, prin jetul relativ laminar, care traversează defectul larg, sub diferență mică de presiune), dar semnificativ din punct de vedere hemodinamic, amenințând precoce în viață, mai întâi cu insuficiența cardiacă (dincolo de primele 2 luni după naştere), iar ulterior şi devreme cu sindromul Eisenmenger (după vârsta de 2 ani) şi păstrând riscul endocarditei. De obicei, DSV mic este restrictiv (raportul presiunilor intraventriculare sistolice dreaptă/stângă PSVD/PSVS mai mic de 0 .3 şi raportul debitelor pulmonar/sistemic Qp/Qs sub 1 .4), DSV moderat este moderat restrictiv (PSVD/PSVS 0 .3 - 0 .6 şi Qp/Qs 1 .4 – 2 .2), iar DSV mare este non-restrictiv (PSVD/PSVS peste 0 .6 şi Qp/Qs peste 2 .2). Fluxul prin DSV reprezintă un debit suplimentar (adăugat debitului cardiac normal) prin circuitul format din cavitățile pe care le traversează (şi pe care le dilată, cu excepția ventriculului drept): VS, VD, AP, capilarele pulmonare, venele pulmonare, AS. Deşi ventriculul drept face parte din circuitul traversat de şunt astfel încât, la prima vedere, ar trebui să fie şi el dilatat, în realitate el nu se dilată semnificativ, deoarece primeşte marea majoritate a fluxului în timpul sistolei, aruncându-l imediat mai departe, în artera pulmonară. În privința debitelor, partea circulației sistemice reprezentată de aortă, capilarele sistemice, venele sistemice şi AD este traversată de debitul cardiac normal, iar circuitul format de VS, VD, AP, capilarele pulmonare, venele pulmonare şi AS este traversat de debitul cardiac normal plus debitul suplimentar prin DSV. În consecință, debitul pulmonar Qp este mai mare decât debitul sistemic Qs. Cu cât raportul Qp/Qs este mai mare, cu atât dilatarea cavităților stângi şi a AP, precum şi încărcarea circulației pulmonare sunt mai pronunțate

(cu expresie clinică şi imagistică), simptomele sunt mai probabile, iar riscurile apariției precoce, mai întâi a IC şi ulterior a sindromului Eisenmenger sunt mai mari. Odată cu apariția sindromului Eisenmenger (după vârsta de 2 ani), şuntul de la stânga spre dreapta prin defect scade progresiv în timp la zero, după care se inversează în mod ireversibil.

Există trei moduri de limitare naturală a fluxului prin DSV şi care previn IC şi sindromul Eisenmenger:

1. închiderea spontană (= vindecare naturală, cea mai frecventă),
2. astuparea reversibilă prin prolapsul unei cuspe aortice (rară) şi
3. dezvoltarea progresivă a unei stenoze pulmonare infundibulare (rară).

DSV trabecular şi cel perimembranos se pot închide spontan, în mod progresiv, prin definitivarea post-natală a creşterii miocardului (cu atât mai probabil cu cât defectele sunt mai mici), cel perimembranos inclusiv prin acoperirea cu țesut redundant al cuspei septale a valvei tricuspide, sub forma aşa-numitului ”pseudoanevrism al septului interventricular membranos”.

DSV al septului de intrare şi cel infundibular nu se închid spontan, cu o singură excepție: astuparea DSV infundibular de către o cuspă aortică prolabată. Datorită vecinătății DSV infundibular cu valvele aortică şi pulmonară, fluxul de la stânga spre dreapta prin acest tip de defect (mai rar şi prin cel perimembranos cu extensie spre infundibulul pulmonar) poate antrena prin efect Venturi o cuspă aortică prin defect (de obicei cuspa coronariană dreaptă), ceea ce poate închide incomplet şi reversibil defectul, cu prețul insuficienței aortice (IAo), care apare în urma prolapsului şi se agravează progresiv în timp. Deoarece baza cuspei septale a valvei tricuspide împarte SIV membranos într-o regiune apicală (care separă VS de VD) şi o regiune bazală (care separă VD de AD), DSV perimembranos poate avea comunicare fie clasică cu VD, fie cu AD (caz în care se numeşte defect Gerbode).

Orice DSV are risc de endocardită infecțioasă, ceva mai mare la defectul mic (probabil pe endocardul erodat în timp de către jetul sanguin turbulent) şi la defectul de tip Gerbode, cu vegetație crescută pe buza defectului, cu grefă septică secundară pe valva tricuspidă (prima valvă scăldată de sângele infectat) şi embolie pulmonară septică. IAo şi sindromul Eisenmenger cresc riscul endocarditei. Insuficiența cardiacă stângă reprezintă o complicație posibilă a unui DSV mare, apare după scăderea RVP a nou-născutului şi înaintea instalării sindromului Eisenmenger, este favorizată de coexistența cu leziuni obstructive ale

cordului stâng şi este prevenită prin coexistența cu leziuni obstructive ale cordului drept. Devierea anterioară (spre tractul de ejecție a VD) a septului infundibular față de cel de intrare produce stenoza infundibulară din componența tetralogiei Fallot, iar devierea posterioară produce stenoză aortică subvalvulară.

DIAGNOSTIC

a. Clinic: tabloul clinic este cu atât mai probabil, cu cât şuntul prin defect este mai mare; **Simptome**: DSV restrictiv este asimptomatic; DSV non-restrictiv produce insuficiență cardiacă (IC) stângă (tahipnee, transpirații reci ale frunții, cianoză periferică, creştere ponderală insuficientă) după vârsta de 2 luni, înlocuită la rândul ei, după vârsta de 2 ani, de sindromul Eisenmenger (dispnee de efort, sincopă, cianoză centrală, hipocratism digital, diateză hemoragică). DSV non-restrictiv al septului de ieşire poate avea două cauze ale IC: cea precoce (ca în oricare DSV mare), înlocuită progresiv de IC secundară IAo, datorate prolapsului cuspei aortice drepte prin defect. **Semne**: DSV devine audibil după vârsta de 6-8 săptămâni. Jetul sanguin turbulent prin defect, orientat direct spre peretele anterior al ventriculului drept, se sparge violent la impactul cu acesta, împrăştiindu-se radiar şi generând astfel suflul parasternal stâng, iradiat centrifug, ”în spițe de roată”. Suflul are intensitate maximă, la un DSV restrictiv, cu debit suficient de mare. DSV mic: suflu holosistolic aspru 3/6 în spațiile III şi IV parasternale stângi; suflul poate fi doar protosistolic în defectele musculare mici, care se autoobliterează în telesistolă; DSV moderat: suflu holosistolic aspru de intensitate cel puțin 4/6 (cu freamăt) în spațiile III şi IV parasternale stângi, asociind rulment diastolic mitral (indicator de debit mare al fluxului, Qp/Qs = 2/1, prin valva mitrală normală), impuls apical deplasat inferior şi la stânga; DSV mare: suflu sistolic slab, eventual cu dedublarea ZII audibilă până la vârful inimii (HTP incipientă), impuls sistolic difuz parasternal stâng inferior (cardiomegalie prin hipertrofie biventriculară); DSV infundibular, complicat cu IAo: suflul sistolic al DSV este înlocuit progresiv în timp de suflu diastolic aortic; **tabloul clinic în DSV complicat cu sindromul Eisenmenger**: dispneea de efort se agravează, apar cianoza centrală şi hipocratismul digital, hipertensiunea pulmonară amplifică impulsul sistolic ventricular drept, scurtează şi diminuă suflul sistolic al DSV (care devine protosistolic şi slab, apoi dispare), pensează zgomotul II şi îi întăreşte componenta pulmonară P2, dilată suplimentar inima

dreaptă, generând sufluri de regurgitare funcțională (tricuspidian sistolic şi pulmonar diastolic).

b. Metode imagistice

• **electrocardiograma**: normală în DSV mic; HVS +/- HAS în DSV moderat (inclusiv în DSV infundibular complicat cu IAo); hipertrofie biventriculară (HBiV) +/- HAS în DSV mare; deviația axială stângă în plan frontal sugestivă pentru DSV al septului de intrare (componentă a unui CAVC); HVD în DSV complicat cu sindrom Eisenmenger; BRD după închiderea chirurgicală;

• **radiografia toracică de față şi de profil**: DSV moderat: cardiomegalie prin dilatarea AS (dublu contur inferior drept şi bombarea arcului mijlociu stâng pe imaginea frontală, cu ridicarea bronhiei principale stângi, bombarea arcului posterosuperior pe imaginea de profil) şi dilatarea VS (bombarea şi alungirea arcului inferior stâng pe imaginea frontală), cărora li se asociază dilatarea AP (bombarea arcului mijlociu stâng pe imaginea frontală). În DSV mare, se adaugă dilatarea VD (pensarea spațiului retrosternal pe imaginea de profil). Circulația pulmonară periferică este încărcată (uneori asimetric, mai mult pe dreapta) în absența sindromului Eisenmenger şi săracă odată cu instalarea lui.

• **ecocardiograma transtoracică** (Figura 5) **+/- transesofagiană** reprezintă metoda diagnostică imagistică esențială: confirmă prezența, precizează topografia şi permite măsurarea defectului şi a lărgimii marginilor septului restant, documentează şuntul şi sensul acestuia (continuu, dominant stânga-dreapta, cu maxim în mezosistolă şi cu inversiune tranzitorie în protodiastolă, fără a însemna hipertensiune pulmonară), dilatarea cavităților stângi (eventual şi a VD), a trunchiului şi ramurilor principale ale AP, estimează presiunea în AP, permite calculul debitelor cardiace drept şi stâng şi al raportului Qp/Qs dintre ele. De asemenea, permite urmărirea în timp a rezultatului închiderii instrumentale sau chirurgicale a defectului.

• **cateterismul cardiac**: este necesar doar pentru calculul raportului Qp/Qs (atunci când calculul ecocardiografic nu este posibil), măsurarea RVP (în cazul suspectării hipertensiunii pulmonare), precum şi pentru ghidarea implantării instrumentale a dispozitivelor de închidere.

c. Sinteza diagnosticului: suflu holosistolic aspru şi intens, parasternal stâng inferior, la un pacient cu dispnee de efort şi fără cianoză, cu HVS şi HAS cu

expresie electrocardiografică, radiologică şi ecocardiografică, circulație pulmonară încărcată pe radiografia frontală, cu documentarea şuntului la examenul Doppler color şi eventuala observare a discontinuității septului interventricular.

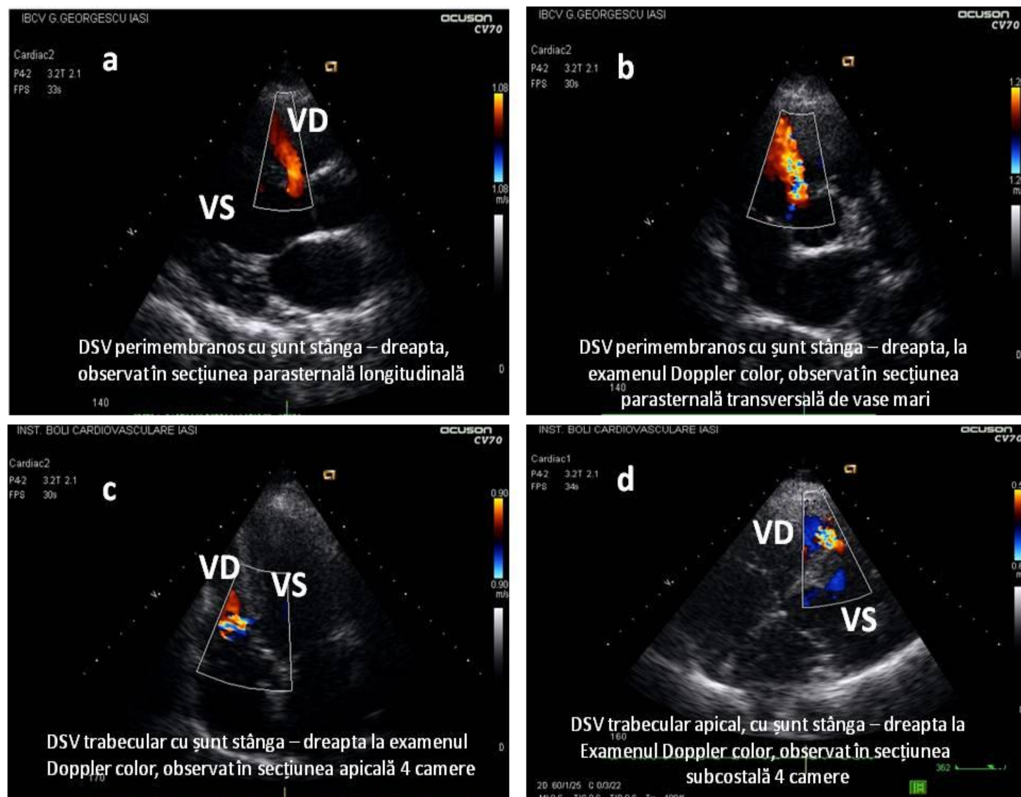


Figura 5. Ecocardiograma în defectul septal ventricular perimembranos (a, b) şi în cel trabecular (c, d).

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică: cardiostimulare electrică temporară sau permanentă, în caz de bloc atrioventricular de gradul III postoperator (risc în repararea DSV perimembranos);

b. Farmacologică: diuretic de ansă, digoxin, spironolactonă +/- captopril pentru IC stângă; DSV necesită profilaxia endocarditei infecțioase, inclusiv în cazul şuntului rezidual după închiderea instrumentală sau chirurgicală, sau în cazul asocierii cu defecte congenitale cianogene, sau în primele 6 luni după închiderea instrumentală sau chirurgicală fără şunt rezidual (amoxicilină 2 g la adult şi 50 mg/kg la copil, cu o oră înaintea intervenției stomatologice care interesează gingia, sau regiunea periapicală a dintelui, sau mucoasa orală; clindamicină în

caz de alergie la betalactamine); în sindromul Eisenmenger: oxigen, diuretic, blocant al canalelor de calciu, inhibitor de fosfodiesterază (sau analog de prostaciclină / antagonist de endotelină);

c. Închiderea chirurgicală este indicată pentru DSV cu raport Qp/Qs peste 1 .5 şi IC stângă, sau cu raport Qp/Qs peste 1 .5 şi RVP/RVS sub 2/3, sau pentru profilaxia secundară a endocarditei oricărui DSV. Închiderea devine contraindicată în cazul DSV complicat cu sindrom Eisenmenger, sau în cazul unei cardiopatii congenitale complexe, a cărei supravieţuire depinde de DSV;

d. Închiderea instrumentală cu dispozitiv Amplatzer, cu indicaţie doar pentru DSV trabecular (care are margini ale septului rezidual suficient de largi în toate direcţiile pentru a permite ancorarea sigură a dispozitivului, fără risc de lezare valvulară sau a fasciculului His).

PROGNOSTIC

Cu cât DSV trabeculare şi perimembranoase sunt mai mici, cu atât se pot închide spontan mai probabil. Cu cât DSV este mai mare, cu atât riscul apariţiei precoce a IC stângi (între vârsta de 2 luni şi vârsta de 2 ani) şi a sindromului Eisenmenger (după vârsta de 2 ani) este mai crescut. DSV infundibular se poate complica cu IAo progresivă. Orice DSV are risc de endocardită, inclusiv după închiderea instrumentală / chirurgicală, dacă persistă şunt rezidual. Sindromul Eisenmenger creşte riscul endocarditei. Închiderea chirurgicală a DSV perimembranos poate produce BAV III, care necesită implantarea unui stimulator cardiac.

CANALUL ARTERIAL PERSISTENT (PCA)

DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

Comunicare hemodinamică anormală între aorta toracică descendentă şi artera pulmonară, prin canalul arterial (canalul Botal) rămas deschis la peste 3 luni după naşterea copilului la termen. Canalul arterial conectează faţa dorsală a aortei toracice descendente proximale, imediat sub originea arterei subclaviculare stângi, cu faţa anterioară a originii ramului stâng al arterei pulmonare. Canalul arterial poate avea forme şi dimensiuni variate: scurt / lung, îngust / larg, cilindric / tronconic, rectiliniu / tortuos. Cea mai frecventă formă este cea tronconică, având baza mare aortică şi baza mică pulmonară.

PATOGENIE

Înainte de naştere, majoritatea debitului cardiac drept este orientat prin canalul arterial din artera pulmonară (AP) în aortă (Ao), întrucât plămânii nu sunt funcționali, iar RVP este mare. Imediat după naştere, închiderea normală a canalului începe la extremitatea sa pulmonară, inițial (în prima zi) prin vaso-constricție indusă de concentrația crescută a oxigenului din sânge, ulterior (în prima lună) definitivată prin fibroză. Prematuritatea, hipoxia (inclusiv viața la altitudine mare) şi infecția rubeolică a mamei împiedică închiderea canalului. După naştere, RVP începe să scadă, ajungând la normal la vârsta de 2 luni, astfel încât un canal arterial rămas deschis permite progresiv trecerea sângelui în sens invers, de la presiune mare (din Ao) la presiune mică (în AP), realizând un şunt stânga-dreapta extracardiac continuu, cu maximum la sfârşitul sistolei (sincron cu ZII). Debitul şuntului depinde de diferența de presiune dintre Ao şi AP şi de rezistența la flux a canalului. Debitul şuntului este mic printr-un canal îngust şi lung şi, dimpotrivă, este mare printr-un canal larg şi scurt. Canalul se poate lărgi suplimentar, odată cu trecerea anilor. Fluxul prin PCA reprezintă un debit suplimentar (adăugat debitului cardiac normal) prin circuitul format din cavitățile pe care le traversează (şi pe care le dilată): Ao ascendentă şi crosă, AP, capilarele pulmonare, venele pulmonare, AS, VS. Pentru cavitățile cardiace, hemodinamica centrală a PCA seamănă cu cea a DSV, ambele producând dilatarea AS şi VS. Întrucât o parte din debitul sistolic (crescut față de normal) al VS nu mai ajunge în periferie, ci ”este furată” prin şunt spre artera pulmonară, hemodinamica periferică a PCA este similară celei din insuficiența aortică, având semne de hipersfigmie periferică şi incluzând o formulă divergentă a tensiunii arteriale sistemice. În privința debitelor, partea circulației sistemice reprezentată de aorta descendentă, capilarele sistemice, venele sistemice, AD şi VD este traversată de debitul cardiac normal, iar circuitul format de Ao ascendentă şi crosă, AP, capilarele pulmonare, venele pulmonare, AS şi VS este traversat de debitul cardiac normal plus debitul suplimentar prin PCA. În consecință, debitul pulmonar Qp este mai mare decât debitul sistemic Qs. În funcție de raportul debitelor, PCA este clasificat în 3 categorii: mic (Qp/Qs sub 1 .5), moderat (Qp/Qs între 1 .5 şi 2 .2) şi mare (Qp/Qs peste 2 .2). Cu cât raportul Qp/Qs este mai mare, cu atât dilatarea cavităților stângi, a Ao ascendente şi a AP, precum şi încărcarea circulației pulmonare sunt mai pronunțate (cu expresie clinică şi imagistică), simptomele sunt mai probabile, iar riscurile apariției pre-

coce, mai întâi a IC şi ulterior a sindromului Eisenmenger sunt mai mari. Odată cu apariția sindromului Eisenmenger (relativ devreme în viață), şuntul de la stânga spre dreapta prin defect scade progresiv în timp la zero, după care se inversează în mod ireversibil. Întrucât şuntul inversat (neoxigenat) prin PCA este antrenat de fluxul aortic doar spre jumătatea inferioară a corpului, cianoza şi hipocratismul digital din sindromul Eisenmenger al PCA apar doar la degetele membrelor inferioare, purtând numele de ”cianoză diferențială”. PCA are risc de endocardită (endarterită), cu debut la extremitatea pulmonară a canalului şi complicată prin embolie pulmonară septică. Sindromul Eisenmenger creşte riscul endocarditei. Deşi în majoritatea cazurilor PCA trebuie închis, există câteva cardiopatii congenitale complexe, care supraviețuiesc numai prin menținerea deschisă a canalului arterial.

DIAGNOSTIC

a. Clinic: tabloul clinic este cu atât mai probabil, cu cât şuntul prin canal este mai mare; **Simptome**: PCA mic este asimptomatic. PCA mare produce insuficiență cardiacă stângă după vârsta de 2 luni, înlocuită, la rândul ei, de sindrom Eisenmenger în primii ani de viață. **Semne**: PCA cu şunt semnificativ devine audibil după primele zile / săptămâni de viață, la început printr-un suflu protosistolic (putând fi confundat cu un suflu sistolic inocent), iar din momentul scăderii fiziologice a RVP, prin suflul continuu subclavicular stâng (spațiile I-II parasternale stângi) caracteristic, crescendo-descrescendo, atingând maximum sincron cu ZII, produs de trecerea turbulentă continuă a sângelui prin canal, dinspre aortă spre artera pulmonară; auzirea nemodificată a suflului inclusiv în decubit dorsal permite diferențierea lui de un suflu venos cervical; uneori se aud clicuri multiple în telesistolă, aidoma zgomotelor produse prin aruncarea zarurilor; impulsul apical deplasat inferior şi extern indică dilatarea VS; rulmentul diastolic mitral şi ZIII apical sunt indicatori de şunt mare (Qp/Qs peste 2/1); există semne de hipersfigmie periferică, incluzând puls celer et altus şi formulă divergentă a tensiunii arteriale sistemice; **tabloul clinic în PCA complicat cu sindromul Eisenmenger**: apare cianoza diferențială (limitată la degetele membrelor inferioare), hipertensiunea pulmonară scurtează şi diminuă suflul continuu al PCA (care devine protosistolic şi slab, apoi dispare), pensează zgomotul II şi îi întăreşte componenta pulmonară P2, dilată inima dreaptă, generând sufluri de regurgitare funcțională (tricuspidian sistolic şi pulmonar diastolic). Sin-

dromul Eisenmenger din PCA nu are dispnee, întrucât sângele neoxigenat al şuntului inversat nu ajunge la centrul respirator cerebral, ci este orientat doar spre jumătatea inferioară a corpului;

b. Metode imagistice:

• **electrocardiograma**: normală în PCA mic; HVS +/- HAS în PCA moderat; HBiV în PCA mare, cu egalizarea presiunilor din Ao şi AP; HVD în PCA complicat cu sindrom Eisenmenger; intervalul PR se poate scurta după închiderea spontană a canalului;

• **radiografia toracică de faţă şi de profil** (Figura 6): PCA moderat: cardiomegalie prin dilatarea AS şi VS, cărora li se asociază dilatarea aortei ascendente şi a crosei (doar crosa vizibilă drept buton aortic proeminent). Canalul arterial se poate calcifica sub formă inelară. Circulația pulmonară periferică este încărcată (uneori asimetric, mai mult pe dreapta) în absența sindromului Eisenmenger şi săracă odată cu instalarea lui.

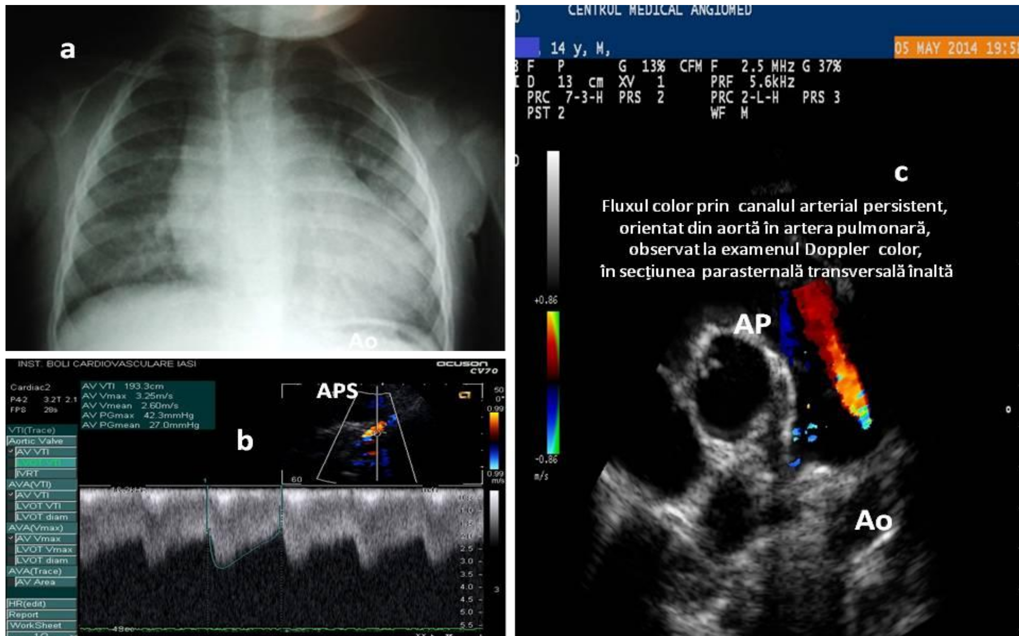


Figura 6: a. Radiografie toracică în PCA mare; b. examen Doppler continuu în PCA restrictiv, în incidență suprasternală; c. Fluxul color prin PCA, orientat din aortă în artera pulmonară

• **ecocardiograma transtoracică** (Figura 6) **+/- transesofagiană** reprezintă metoda diagnostică imagistică de primă intenție: documentează şuntul şi sensul acestuia (continuu, dinspre aortă spre AP, cu maxim în telesistolă) şi permite uneori vizualizarea canalului, documentează dilatarea cavităților stângi,

estimează presiunea în AP, permite calculul debitelor cardiace drept şi stâng şi al raportului Qp/Qs dintre ele. Spre deosebire de DSA şi DSV, în cazul PCA debitele se calculează invers: Qp se calculează la nivelul tractului de ejecție a VS, iar Qs la nivelul tractului de ejecție a VD. De asemenea, ecocardiograma permite urmărirea în timp a rezultatului închiderii instrumentale sau chirurgicale a defectului.

• **cateterismul cardiac**: este necesar doar atunci când imaginea ecocardiografică nu este satisfăcătoare, pentru măsurarea RVP (în cazul suspectării hipertensiunii pulmonare), precum şi pentru ghidarea implantării instrumentale a dispozitivelor de închidere.

c. Sinteza diagnosticului: suflu continuu subclavicular stâng, cu maximum atins în telesistolă, cu semne de hipersfigmie, la un pacient cu dispnee de efort şi fără cianoză, cu HVS şi HAS cu expresie electrocardiografică, radiologică şi ecocardiografică, circulație pulmonară încărcată pe radiografia frontală, cu documentarea şuntului la examenul Doppler color şi eventuala observare directă a canalului.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Farmacologică: Indometacin i.v. pentru închiderea canalului, eficient doar la copilul *prematur*: trei doze de câte 0 .1 mg/kg la fiecare 12 ore, la copilul cu vârsta sub 2 zile, trei doze de câte 0 .2 mg/kg la fiecare 12 ore, pentru vârsta între 2 şi 7 zile, trei doze de câte 0 .25 mg/kg la fiecare 12 ore, la copilul cu vârsta peste 7 zile; alternativă la indometacin: ibuprofen 10 mg/kg ziua 1, urmat de câte 5 mg/kg în zilele 2, respectiv 3; Prostaglandină E pentru menținerea deschisă a canalului, în cazul unei cardiopatii congenitale complexe, care supravieţuieşte numai cu canalul arterial deschis; diuretic şi digoxin, pentru tratamentul IC la copilul mic; profilaxia endocarditei: 1. primară: 6 luni după închiderea instrumentală fără şunt rezidual, sau toată viața, în cazul oricărui tip de închidere, cu şunt rezidual; 2. secundară: orice PCA cu istoric de endocardită;

Indicații de închidere instrumentală / chirurgicală: PCA cel puțin moderat, cu dilatarea cavităților stângi, PCA cu istoric de endocardită; contraindicațiile închiderii: sindromul Eisenmenger;

b. Închiderea instrumentală este indicată pentru canalul îngust şi cu geometrie regulată: spirală detaşabilă pentru PCA cu diametrul sub 4 mm, dispozitiv Amplatzer pentru PCA cu diametrul între 4 şi 8 mm;

c. Închiderea chirurgicală este indicată pentru canalul larg (diametru peste 8 mm), sau pentru canalul cu geometrie distorsionată (tortuos, anevrismal).

PROGNOSTIC

Canalul mic evoluează benign, şi se poate închide spontan. Cu cât şuntul PCA este mai mare, cu atât riscurile de insuficienţă cardiacă stângă şi de sindrom Eisenmenger sunt mai mari. PCA are risc de endocardită în primele 6 luni după închiderea instrumentală fără şunt rezidual, toată viaţa în prezenţa şuntului rezidual, sau dacă are istoric de endocardită, ori sindrom Eisenmenger. Canalul arterial trebuie menţinut deschis în cazul unei cardiopatii congenitale complexe, a cărei supravieţuire depinde de permeabilitatea lui, până la corecţia acelei cardiopatii.

TETRALOGIA FALLOT (TeF)

DEFINIŢIE: cardiopatie congenitală cianogenă de la naştere, produsă de devierea anterioară a septului interventricular infundibular, în raport cu septul trabecular şi compusă, prin definiţie, din patru elemente:
1. DSV infundibular larg,
2. hipoplazia şi stenoza tractului de ejecţie a ventriculului drept (stenoza pulmonară SP),
3. aorta biventriculară şi
4. hipertrofia ventriculară dreaptă.

PATOGENIE

Anomalia fundamentală a tetralogiei Fallot (TeF) este devierea în sens anterior şi cefalic a planului porţiunii infundibulare a SIV, în raport cu planul porţiunii trabeculare a SIV, motiv pentru care cele două porţiuni nu se pot întâlni, lăsând între ele un DSV larg, non-restrictiv, cu marginile nealiniate. Pe de o parte, devierea anterioară a SIV infundibular îngustează tractul de ejecţie a VD şi contribuie la producerea stenozei pulmonare iar, pe de altă parte, aceeaşi deviere anterioară lărgeşte rădăcina aortei peste planul septului trabecular restant, pe care ea îl încalecă şi capătă o poziţie biventriculară. Cea de-a patra componentă – hipertrofia ventriculară dreaptă, este secundară stenozei pulmonare.

Forma clasică a TeF, compusă din cele patru elemente, face parte dintr-o mulțime de variante de severitate (de la ”tetralogia roz”, în care stenoza pulmonară este largă, iar şuntul prin DSV este stânga-dreapta, până la atrezia pulmonară, în care supraviețuirea este posibilă doar datorită unor colaterale aorto-pulmonare) şi de anomalii asociate, ca de exemplu: arc aortic drept, origini anormale ale arterelor coronare. Cele două anomalii componente care determină tabloul clinic sunt DSV şi SP. DSV este larg, non-restrictiv, permite trecerea liberă a sângelui în orice sens şi egalizarea presiunilor din ventriculi. În varianta clasică a TeF, stenoza pulmonară introduce rezistență în calea ejecției în AP, forțând o parte din debitul VD să treacă prin DSV direct în VS şi de aici în aortă, fără a mai fi oxigenat în plămâni. Sângele neoxigenat (venit din VD) se amestecă cu cel oxigenat (venit din VS) şi aorta trimite în organism sânge arterial hipoxemic. Hipoxemia cronică stimulează eritropoieza, cu poliglobulie compensatorie. Rezultă o concentrație mare a hemoglobinei reduse, şi prin urmare, cianoză de tip central, prin încărcarea cu prea puțin oxigen a unei cantități prea mari de hemoglobină. Cu cât SP este mai severă, cu atât şuntul dreapta-stânga este mai mare, cianoza TeF este mai pronunțată şi apare mai devreme (la naştere). Dimpotrivă, cu cât SP este mai largă, cu atât şuntul dreapta-stânga este mai mic, cianoza TeF este mai uşoară şi apare cu un interval liber mai lung după naştere. Severitatea SP creşte în timp, accentuând cianoza în mod progresiv. Cianoza centrală din TeF nu înseamnă sindrom Eisenmenger. Deşi apare mult mai devreme decât cea din sindromul Eisenmenger, cianoza din TeF este rezultatul şuntării de la naştere a hematozei pulmonare, iar circulația pulmonară nu este deloc încărcată, ci dimpotrivă, este protejată împotriva presiunii şi debitului mare, de către SP. Cianoza de fond din TeF se poate accentua intermitent. Episoadele de accentuare a cianozei se numesc crize cianotice (crize hipoxice) şi sunt rezultatul accentuării pasagere a şuntului dreapta-stânga (antrenând desaturare adițională) pe care o produce combinația în grade variate dintre creşterea obstrucției infundibulare pulmonare şi scăderea rezistenței vasculare sistemice, în cursul efortului fizic, al plânsului, alimentării, defecației. De obicei, crizele cianotice se termină fie spontan, fie prin aşezarea pe vine (”squatting”), dar amenință prin convulsii, accident vascular cerebral ischemic, sau deces, atunci când hipoxemia este severă şi prelungită.

DIAGNOSTIC

a. Clinic: cianoză de tip central, apărută imediat după naştere (în primele ore – zile) (cu atât mai precoce şi mai severă, cu cât SP este mai severă, cu atât mai uşoară şi mai tardivă, cu cât SP este mai largă), pe fondul căreia apar crize hipoxice (cianotice), terminate adeseori în mod caracteristic prin aşezarea pe vine (”squatting”); hipocratism digital cu debut mai târziu decât cianoza (în primele luni); dispnee de efort; semne de insuficiență cardiacă dreaptă (hepatomegalie şi edeme) târziu în viață; **semne cardiace**: suflu sistolic ejecțional parasternal stâng superior (în focarul pulmonarei, produs de SP infundibulară, nu de către DSV) fără clic de ejecție pulmonar, cu intensitate şi durată invers proporționale cu severitatea stenozei pulmonare infundibulare; ZII este aparent unic, reprezentat doar de componenta aortică A2; impuls sistolic ventricular drept (parasternal stâng inferior); suflul sistolic al SP infundibulare dispare momentan în cursul crizelor cianotice şi este absent definitiv în TeF cu atrezie pulmonară, fiind înlocuit, în acest caz, de suflul continuu slab al colateralelor aorto-pulmonare, audibil pe toracele anterior sau posterior;

b. Explorări paraclinice: eritrocitoză (Hb, Ht, GR crescute), trombocitopenie, hipofibrinogenemie, alungirea timpilor de coagulare, desaturare (SaO_2 65-70%);

c. Metode imagistice:

• **electrocardiograma** (**Figura 7**): aspectul clasic preoperator: HVD +/- HAD; HVS în tetralogia Fallot ”roz”; BRD postoperator; durata mare a QRS este predictor de tahiaritmii ventriculare;

• **radiografia toracică de față** : inima de dimensiuni normale, cu aspect de ”sabot” (cu arcul mijlociu stâng concav, din cauza hipoplaziei ramului stâng al AP, iar arcul inferior stâng prea convex, din cauza HVD) şi circulație pulmonară săracă;

• **ecocardiograma transtoracică** (**Figura7**): documentează componentele TeF, caracterul non-restrictiv al DSV, localizează şi evaluează severitatea SP şi gradul de hipoplazie a trunchiului şi ramurilor AP, descoperă eventualele anomalii asociate;

• **cateterismul cardiac**: utilizat doar pentru diagnosticul anomaliilor de origine a arterelor coronare şi diagnosticul colateralelor aorto-pulmonare (cu originea uzuală din aorta descendentă, la nivelul bifurcației traheei);

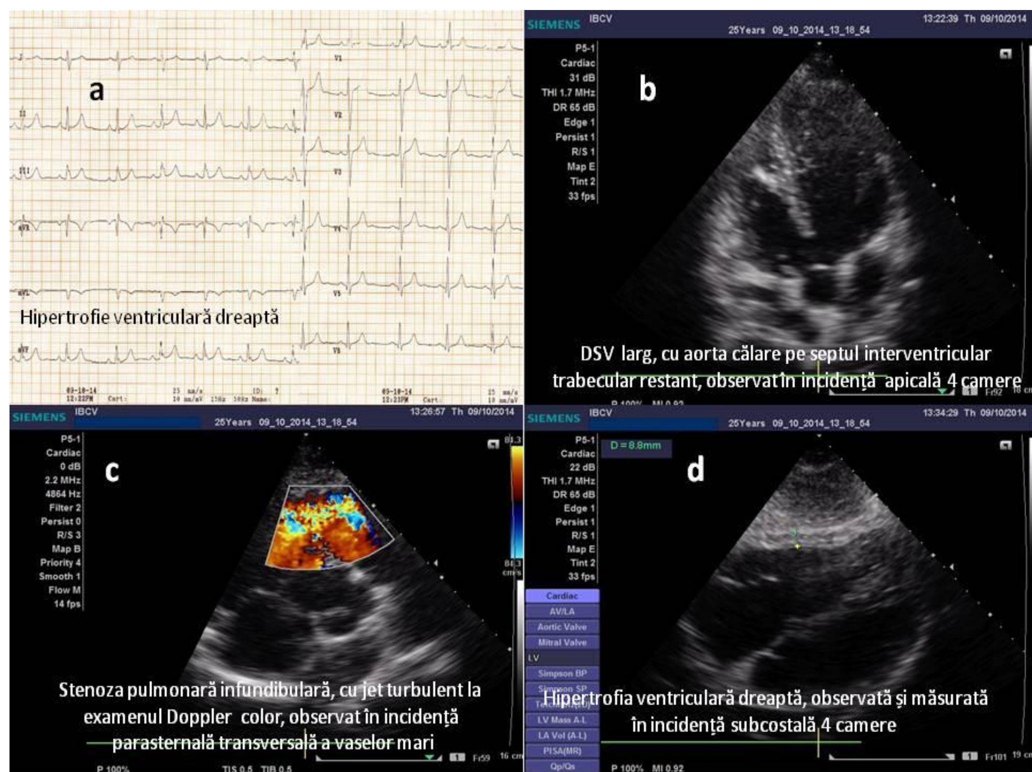


Figura 7. Electrocardiograma (a) şi aspectul ecocardiografic în tetralogia Fallot: DSV larg, cu aorta călare pe septul interventricular (b), stenoza pulmonară infundibulară (c) şi hipertrofia ventriculară dreaptă (d).

• **RMN**: evaluarea postoperatorie;

d. Sinteza diagnosticului: suflu sistolic ejecțional parasternal stâng superior, cu ZII aparent unic, la o persoană cu cianoză centrală permanentă, apărută la scurt timp după naştere şi accentuată episodic sub forma ”crizelor cianotice”, ameliorate instinctiv prin aşezarea pe vine; HVD cu expresie clinică, electrocardiografică, radiologică şi ecocardiografică.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică: ventilație mecanică pentru criza hipoxică prelungită; stimulator cardiac pentru BAV III postoperator; defibrilator automat implantabil, pentru TV recurente postoperatorii;

b. Farmacologică: prostaglandină E pentru menținerea temporară a canalului arterial deschis, la copilul nou-născut cu tetralogie Fallot cu atrezie pulmonară; betablocant, oxigen, morfină, bicarbonat de sodiu pentru criza hipoxică prelungită; profilaxia endocarditei;

c. Corecția chirurgicală radicală: poate fi realizată începând cu vârsta de 1-2 ani şi constă în închiderea DSV prin abord transatrial, cu realinierea rădăcinii aortei la VS şi rezecția SP infundibulare, eventual lărgirea cu petec a tractului de ejecție a VD.

STENOZA PULMONARĂ (SP)

DEFINIȚIE ŞI CLASIFICARE: îngustarea a cel puțin unuia dintre segmentele tractului de ejecție a ventriculului drept, împiedicând ejecția nestingherită a fluxului sanguin sistolic al ventriculul drept către artera pulmonară. Majoritatea cazurilor SP sunt congenitale şi pot fi subvalvulare, valvulare (cele mai frecvente SP congenitale) sau supravalvulare (cele mai rare SP congenitale), fiind întâlnite la un pacient dat, fie la un singur nivel, fie la mai multe nivele, asociate în serie (subvalvulară + valvulară, valvulară + supravalvulară). SP pot fi izolate, sau pot face parte din sindroame malformative. Sindromul Noonan conține SP valvulară, cu valvă displazică şi inel valvular hipoplazic (la un copil mic de statură, cu hipertelorism, epicantus, urechi jos implantate şi gât scurt). Sindromul Williams conține SP supravalvulară (alături de stenoza aortică supravalvulară, la un copil cu frunte înaltă, iris cu aspect dantelat, epicantus, hipoplazia bazei piramidei nazale). Tetralogia Fallot conține SP infundibulară. SP dobândite sunt rare (sindromul carcinoid, endocardita valvei pulmonare).

PATOGENIE

Stenoza pulmonară reprezintă un baraj de presiune în calea ejecției VD, cu presiune sistolică mare în segmentul prestenotic şi presiune sistolică mică în segmentul poststenotic. Stenoza valvulară largă nu progresează. Stenoza valvulară cel puțin moderată progresează în timp, producând treptat hipertrofie ventriculară dreaptă concentrică şi dilatare atrială dreaptă. La rândul ei, hipertrofia infundibulară secundară unei SP valvulare funcționează drept SP subvalvulară. Ventriculul drept bicameral reprezintă o formă de stenoză medioventriculară dreaptă, prin hipertrofia benzii moderatoare.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Simptome: SP uşoară este asimptomatică. Cu cât o SP este mai severă, cu atât probabilitatea simptomelor (sincopă, angină, dispnee de efort) este mai mare. **Semnele stenozei**: suflu sistolic ejecțional (crescendo-descrescendo), precedat de clic protosistolic şi având intensitate maximă în spațiul II parasternal stâng în SP valvulară cu valvă încă pliabilă, sau având intensitate maximă în spațiul IV parasternal stâng în SP infundibulară, cu dedublarea largă a ZII (din cauza alungirii ejecției VD) şi diminuarea intensității P2 (datorită mobilității valvulare reduse), cu iradiere spre axile (în special în SP supravalvulară). Spre deosebire de tetralogia Fallot, unde intensitatea şi durata suflului SP infundibulare scad odată cu creşterea severității stenozei, durata suflului sistolic al SP valvulare creşte odată cu creşterea severității ei; valva pulmonară displazică şi imobilă din sindromul Noonan nu produce clic de ejecție; **semnele HVD**: impuls sistolic parasternal stâng inferior difuz, unda a jugulară proeminentă; semnele insuficienței cardiace drepte (inclusiv ZIII în spațiul IV parasternal stâng) pot apare în momentul decompensării unei SP severe; **semne generale**: SP este de obicei necianogenă; există două situații în care SP poate fi cianogenă: SP foarte severă poate avea cianoză trecătoare în efort, sau permanentă prin deschiderea unui FOP;

b. Metode imagistice:

• **electrocardiograma** (**Figura 8**): HVD (sau BRD), HAD; RV1 peste 20 mm indică presiunea din VD apropiată de cea sistemică;

• **radiografia toracică**: HVD (vârful inimii ridicat de pe cupola diafragmului), HAD (bombarea arcului inferior drept), dilatarea poststenotică a ramurilor AP (bombarea arcului mijlociu stâng);

• **ecocardiograma transtoracică** (Figura 8) : metoda de elecție pentru SP subvalvulară şi valvulară; confirmă, localizează şi evaluează severitatea stenozei (SP uşoară (cu gradient sistolic maxim sub 40 mmHg), SP moderată (cu gradient sistolic maxim între 41 şi 79 mmHg) şi SP severă (cu gradient sistolic maxim peste 80 mmHg)), măsoară diametrele inelului valvular şi ale ramurilor AP şi caracterizează hipertrofia şi eventuala dilatare ventriculară dreaptă; în SP supravalvulară, ecocardiograma are valoare limitată, putând detecta doar stenozele ramurilor proximale;

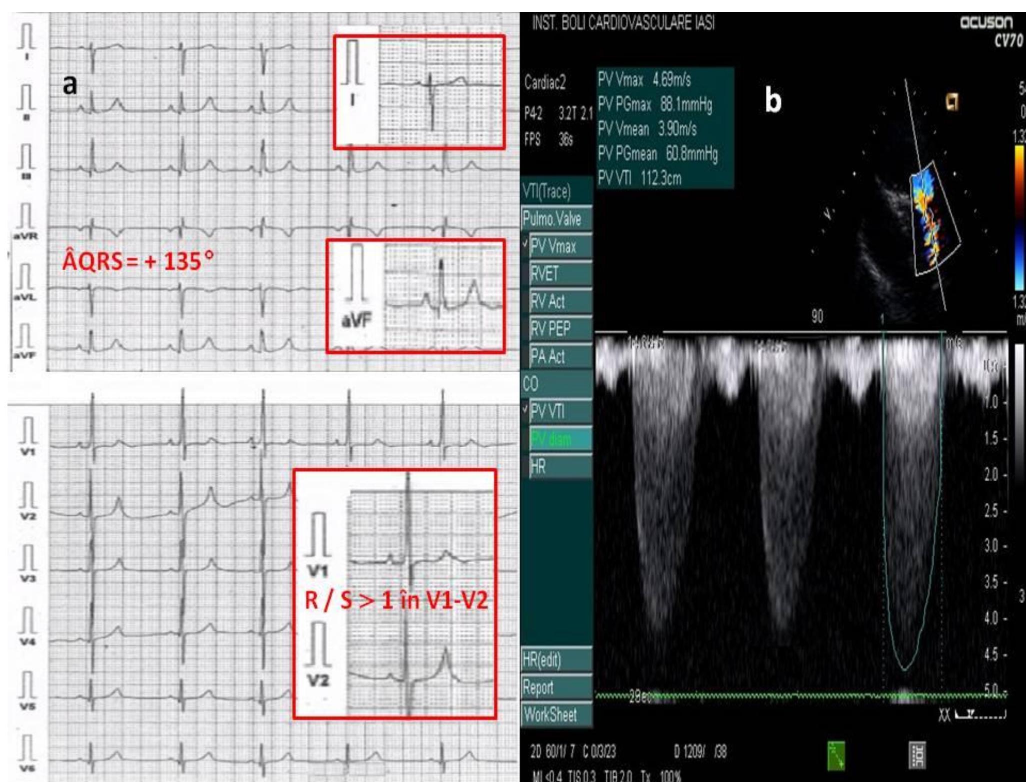


Figura 8. Electrocardiograma (a) şi ecocardiograma (b) în stenoza pulmonară valvulară severă

• **cateterismul cardiac drept** este indicat în scop diagnostic pentru SP supravalvulară, sau atunci când se suspectează stenoze la două nivele, iar în scop terapeutic pentru valvuloplastia cu balon a SP valvulare;

c. Sinteza diagnosticului: suflu sistolic ejecțional parasternal stâng superior, precedat eventual de clic protosistolic, iradiat spre axile, cu dedublare largă a ZII şi P2 diminuat, cu HVD cu expresie electrocardiografică, radiologică şi ecocardiografică.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Farmacologică: prostaglandina E, pentru menținerea temporară a canalului arterial permeabil, la nou-născutul cu SP severă la naştere;

b. Instrumentală: tratamentul de elecție al SP valvulare cel puțin moderate, cu valva în formă de dom şi inel de diametru normal, este valvuloplastia cu balon, indicată fie pacientului asimptomatic, cu gradient transvalvular pulmonar sistolic maxim peste 60 mmHg, fie celui simptomatic, cu gradient maxim peste 50 mmHg, în ambele situații în absența insuficienței pulmonare (IP) semnificative;

c. Chirurgicală: indicată pentru

1. SP valvulară severă cu valvă displazică, sau cu hipoplazia inelului, sau cu IP semnificativă;

2. SP subvalvulară;

3. SP supravalvulară.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Park M.K.: Pediatric Cardiology, 5th edition, Mosby Elsevier, 2008, p.125-130, 133-134, 161-178, 235-242;
2. Anderson R.H., Baker E.J., Penny D.J., Redington A.N., Rigby M.L., Wernovsky G.: Paediatric Cardiology, 3rd edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 37-56, 523-546, 591-624, 753-774;
3. Keane J.F., Lock J.E., Flyer D.C.: Nadas' Pediatric Cardiology, 2nd edition, Saunders Elsevier, 2006, p. 527-580, 603-626;
4. Fuster V., ORourke R.A., Walsh R.A., Poole-Wilson P. - editors – Hurst's the Heart, McGraw Hill Medical, 12th edition, 2008, p. 1862-1871, 1874-1876;
5. Mann D.L., Bonow R.O., Zipes D.P., Libby P., Braunwald E. – editors – Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th edition, Elsevier Saunders, 2014, p. 1407-1410, 1412-1418;
6. ACC / AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease. A Report of the ACC / AHA Task Force on Practice Guidelines, Circulation 2008; 118: e744-e752, e754-e756, e768-e771; e785-e791;
7. 2009 ESC Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis – European Heart Journal 2009; 30: 2403.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

În ultimii ani, hipertensiunea arterială esențială a fost recunoscută ca un contributor major al riscului pentru bolile cardiovasculare, fiind factorul cu cea mai mare prevalență la nivel global. Afectând 70 milioane de americani şi 1 miliard de persoane din întreaga lume, hipertensiunea rămâne cel mai frecvent, uşor de identificat şi reversibil factor de risc pentru infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială, disecția de aortă şi boala arterială periferică. Din cauza îmbătrânirii populației şi a creşterii obezității, se presupune că hipertensiunea arterială va afecta 1,5 miliarde persoane – o treime din populația mondială – până în anul 2025. În prezent, hipertensiunea arterială (HTA) este responsabilă pentru 54% din accidentele vasculare cerebrale şi pentru 47% din cardiopatiile ischemice. Astfel, HTA este principala cauză de mortalitate şi una din principalele probleme de sănătate publică.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Hipertensiunea este definită ca valori ale tensiunii arteriale (TA) sistolice ≥ 140 mmHg şi/sau ale TA diastolice ≥90 mmHg (Tabel I), existând o relație continuă independentă între TA măsurată la cabinet şi incidența evenimentelor cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular, moarte subită) şi a bolii renale cronice.

Această corelație este mai puternică pentru TA sistolică decât pentru cea diastolică. Nu există o limită clară a TA la care încep să apară complicațiile cardiovasculare şi renale, astfel încât definiția hipertensiunii este arbitrară, dar necesară din punct de vedere practic în evaluarea şi tratamentul pacienților.

Factorii genetici responsabili pentru HTA esențială sunt în mare parte necunoscuți. O serie de factori contribuie la creşterea TA, incluzând obezitatea, rezistența la insulină, consumul exagerat de alcool, consumul exagerat de sare, vârsta, sedentarismul, stressul, consumul scăzut de potasiu şi consumul scăzut

de calciu. Unii dintre aceşti factori sunt aditivi, cum ar fi obezitatea şi consumul de alcool.

Tabelul I. Definiția şi clasificarea tensiunii arteriale de cabinet

Categorie	Sistolică		Diastolică
Optimă	<120	şi	<80
Normală	120-129	şi/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	şi/sau	85-89
Hipertensiune grad 1	140-159	şi/sau	90-99
Hipertensiune grad 2	160-179	şi/sau	100-109
Hipertensiune grad 3	≥180	şi/sau	≥110
Hipertensiune sistolică izolată	≥140	şi/sau	<90

PATOGENIE

Nu există în prezent un mecanism unitar – şi de aici, nici o țintă terapeutică unică, pentru hipertensiunea esențială. Se poate însă afirma că sunt implicate şi intricate mecanisme neurale, renale, hormonale şi vasculare în geneza hipertensiunii.

Mecanisme neurale. Sistemul nervos simpatic reglează modificările pe termen scurt ale TA, ca în cazul răspunsurilor presoare tranzitorii din timpul efortului fizic şi emoțional. Activitatea susținută a nervilor simpatici renali poate contribui la reglarea TA pe termen lung prin promovarea retenției sodate. În plus, acțiunea norepinefrinei asupra α1-adrenoreceptorilor constituie un stimul pentru hipertrofia cardiacă şi musculară netedă vasculară. La pacienții cu HTA şi HVS activitatea nervoasă simpatică este crescută şi poate predispune la hipertrofie şi moarte subită cardiacă.

Supraactivitatea simpatică susținută a fost demonstrată nu numai în formele precoce de HTA esențială, dar şi în alte forme, precum HTA asociată cu obezitatea, cu apneea de somn, cu diabetul zaharat tip 2 precoce şi prediabetul, cu boala cronică de rinichi, cu insuficiența cardiacă şi cu terapia imunosupresoare (ciclosporina). În aceste cazuri HTA este asociată cu creşterea frecvenței şi a debitului cardiac, a nivelului de norepinefrină plasmatică şi urinară, descărcare locală de norepinefrină, activarea nervilor simpatici

postganglionari periferici şi creşterea tonusului vasoconstrictor α-adrenergic receptor-mediat în circulația periferică.

Mecanisme renale. În multe forme de HTA, defectul principal este reprezentat de o tulburare înnăscută sau dobândită a capacității rinichiului de a excreta încărcarea excesivă de sodiu determinată de dietele moderne bogate în sare. Retenția renală sodată măreşte volumul plasmatic, crescând debitul cardiac şi declanşând răspunsuri autoreglatoare ce cresc rezistența vasculară sistemică. Retenția salină stimulează totodată contracția musculaturii netede produsă de vasoconstrictorii endogeni. În afară de creşterea TA, o dietă bogată în sare accelerează afectarea organelor țintă.

Mecanisme vasculare. Alterările structurale şi funcționale ale arterelor mari şi mici joacă un rol crucial în apariția şi progresia hipertensiunii. În majoritatea cazurilor de HTA, rezistența vasculară este crescută în timp ce debitul cardiac este normal.

Disfuncția endotelială, caracterizată prin afectarea eliberării factorilor de relaxare derivați din endoteliu (de ex. oxid nitric) şi eliberare crescută de factori de creştere, factori constrictori, proinflamatori şi protrombotici, este o caracteristică a hipertensiunii arteriale. Dovezile arată că vasele sangvine sunt inflamate în HTA, iar inflamația vasculară de nivel redus joacă un rol central în geneza şi complicațiile HTA. Unul din principalele mecanisme ale disfuncției endoteliale din HTA este producerea de anion superoxid şi alte specii reactive de oxigen care reduc biodisponibilitatea oxidului nitric.

Remodelarea vasculară este reprezentată de creşterea raportului grosime medie/lumen.Vasoconstricția inițiază remodelarea arterelor mici, ceea ce normalizează stressul parietal. Celulele musculare netede normale se rearanjează în jurul unui lumen mai mic, ceea ce poartă denumirea de remodelare eutrofică interioară. Prin scăderea diametrului luminal în circulația periferică, remodelarea eutrofică creşte rezistența vasculară sistemică, marca hemodinamică a HTA diastolice. În contrast, remodelarea vaselor mari este determinată de expresia genelor hipertrofice, ceea ce duce la creşterea în dimensiuni a celulelor musculare netede şi la acumularea de matrice extracelulară. Rigiditatea arterială rezultată este marca hemodinamică a HTA sistolice.

Mecanisme hormonale – sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Activarea SRAA este unul din cele mai importante mecanisme ce contribuie la disfuncția endotelială, remodelarea vasculară şi HTA. Renina, o

protează produsă de celulele juxtaglomerulare renale, clivează angiotensinogenul (produs de ficat) în angiotensina I, care este convertită de enzima de conversie a angiotensinei (ECA) în angiotensina II. ECA este abundentă în plămâni, dar este prezentă şi în cord şi vase. Interacțiunea dintre angiotensina II şi receptorii AT1 activează numeroase procese celulare ce contribuie la HTA şi la atingerea de organe țintă, incluzând vasoconstricția, generarea de specii reactive de oxigen, remodelarea vasculară şi cardiacă, inflamația vasculară şi producerea de aldosteron.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Scopul evaluării inițiale este determinarea TA de fond, a prezenței şi extinderii afectării de organ țintă şi a bolii cardiovasculare concomitente, investigarea cauzelor potențiale de HTA (HTA secundară), determinarea factorilor favorizanți şi a altor factori de risc cardiovascular şi stabilirea riscului cardiovascular (Fig.1) pentru a facilita alegerea terapiei şi definirea prognosticului.

Alți factori de risc, afectare asimptomatică de organ țintă sau boală	Tensiune arterială (mmHg)			
	Normal înaltă TAS 130-139 sau TAD 85-99	HTA grad 1 TAS 140-159 sau TAD 90-99	HTA grad 1 TAS 160-179 sau TAD 100-109	HTA grad 3 TAS ≥ 180 sau TAD ≥ 110
Fără alți FR		Risc scăzut	Risc moderat	Risc înalt
1-2 FR	Risc scăzut	Risc moderat	Risc moderat spre înalt	Risc înalt
≥ 3 FR	Risc mic spre moderat	Risc moderat spre înalt	Risc înalt	Risc înalt
AO, BCR stadiul 3 sau diabet	Risc moderat spre înalt	Risc înalt	Risc înalt	Risc înalt spre foarte înalt
BCV simptomatică, BCR stadiul ≥ 4 sau diabet cu AOT/FR	Risc foarte înalt	Risc foarte înalt	Risc foarte înalt	Risc foarte înalt

Fig.1. Stratificarea riscului cardiovascular în funcție de TAS, TAD şi prevalența factorilor de risc, a afectării de organ Țintă asimptomatice, a diabetului, a stadiilor BCR şi a bolii CV simptomatice.

TAS, tensiune arterială sistolică; TAD, tensiune arterială diastolică; FR, factor de risc; AO, afectare de organ ţ intă; BCR, boală cronică de rinichi; BCV, boală cardiovasculară

Măsurarea tensiunii arteriale la cabinet trebuie să respecte câteva reguli:

- pacientul va sta aşezat cu spatele şi braţul sprijinite;
- pacientul nu trebuie să fumeze sau să consume cofeină cu 30 minute înaintea de măsurare;
- TA va fi măsurată după 5 minute de repaus;
- se foloseşte o manşetă de mărime potrivită şi un echipament corect calibrat;
- se înregistrează atât TA sistolică, cât şi diastolică;
- se face media a două sau mai multe măsurători.

Măsurarea TA în afara cabinetului se realizează în mod obişnuit prin monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM) sau prin monitorizare la domiciliu a TA, de obicei prin automăsurare.

Tensiunea arterială măsurată în cabinet este de obicei mai mare decât cea măsurată în afara cabinetului. Situaţia în care TA este crescută în cabinet la consulturi repetate şi este normală în afara cabinetului poartă denumirea de "*HTA de halat alb*". Există şi situaţia inversă, în care TA este normală la măsurarea în cabinet şi crescută în afara cabinetului, aceasta fiind denumită "*HTA mascată*" sau "*HTA ambulatorie izolată*". Hipertensiunea mascată este frecvent asociată cu alţi factori de risc, cu afectarea asimptomatică de organe ţintă şi cu un risc crescut de diabet şi HTA susţinută.

b. Explorări paraclinice

Investigaţiile de laborator alături de metodele imagistice contribuie la caracterizarea corectă a pacientului hipertensiv în ceea ce priveşte afectarea asimptomatică de organe ţintă (cord, artere, rinichi, ochi, creier) şi definirea riscului cardiovascular global.

Testele de rutină sunt reprezentate de:

- hemoleucogramă;
- glicemia plasmatică à jeun;
- profilul lipidic;
- creatinina serică (cu aprecierea ratei de filtrare glomerulară (RFG) prin formula MDRD şi a clearance-ului la creatinină prin formula Cockroft-Gault), Na^+ şi K^+ serici, acid uric;
- sumar de urină, microalbuminurie (30 – 300 mg/24h sau raport albumină urinară/creatinină ≥3,9 mg/g la bărbaţi şi >7,5 mg/g la femei);

- EKG 12 derivații (HVS – indice Sokolow-Lyon >38 mm, indice Cornell >35 mm; prezența ischemiei sau a aritmiilor).

Testele adiționale, bazate pe examenul fizic şi rezultatele testelor de rutină:

- hemoglobina A1c (este indicată dacă glicemia à jeun ≥100 mg/dl sau dacă diabetul este deja diagnosticat);
- proteinurie cantitativă (daca testul dipstick este pozitiv);
- monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore (ABPM);
- monitorizarea Holter în caz de aritmii (frecvent fibrilație atrială);
- test de efort (determinarea răspunsului presor la efort, apariția aritmiilor sau ischemiei miocardice);
- examinarea fundului de ochi (retinopatia de grad III - hemoragiile retiniene, microanevrismele, exudateledure, exudatele moi şi retinopatia de grad IV - semnele gradului III şi edem papilarşi/sau macular) indică afectare hipertensivă severă).

c. Metode imagistice

- ecocardiografie (calcularea masei VS – HVS definită prin masa VS >115 g/m^2 la bărbați şi > 95 g/m^2 la femei, tipul HVS – concentrică sau excentrică, fracția de ejecție, funcția diastolică a VS)
- ecografie Doppler arterial (grosimea intimă-medie carotidiană (IMT)> 0,9 mm, evidențierea leziunilor aterosclerotice la nivelul arterelor carotide, indice gleznă-braț (ABI)< 0,9, velocitatea undei pulsului (PWV) carotido-femural>12 m/s)
- CT sau RM cerebral (nu se recomandă de rutină; permit evidențierea infarctelor lacunare, a microhemoragiilor, a leziunilor de substanță albă).

Alte metode imagistice complementare, dar rar utilizate în practică din cauza costului ridicat, sunt IRM cardiac de stress, scintigrafia de perfuzie sau ecocardiografia de stress.

Studii epidemiologice mari au demonstrat clar că, indiferent de severitatea hipertensiunii, cost-eficiența scăderii tensionale cu ajutorul terapiei medicamentoase este mai mare în prezența anomaliilor organelor țintă şi/sau a comorbidităților. În acest context, evaluarea afectării subclinice a organelor țintă, în special a hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) şi a afectării vasculare

periferice, a devenit un element cheie în investigarea pacientului hipertensiv, deoarece prezența sa implică un risc crescut cardiac şi cerebrovascular.

Având în vedere importanța afectării asimptomatice de organ țintă ca un stadiu intermediar în continuum-ul bolii vasculare şi ca un determinant al riscului cardiovascular global, Ghidurile Europene de Management a Hipertensiunii subliniază rolul crucial al afectării de organ în determinarea riscului cardiovascular individual. Investigarea de rutină propusă de ghiduri pentru detectarea afectării de organe țintă implică evaluarea funcției renale prin măsurarea creatininei serice, analiza urinii (prezența de celule plus test dipstick pentru proteinurie) şi înregistrarea electrocardiogramei (EKG). Radiografia toracică şi fundul de ochi sunt opționale. Ecocardiografia este superioară EKG în evaluarea hipertrofiei ventriculare stângi, dar nu poate fi efectuată de rutină la toți pacienții. Alte investigații, precum ecografia Doppler carotidiană, velocitatea undei de puls, indexul gleznă-braț, utile în aprecierea prezenței plăcilor aterosclerotice, sunt de asemenea limitate. Observația că oricare dintre cei patru markeri de afectare de organ (microalbuminuria, creşterea velocității undei de puls, hipertrofia ventriculară stângă şi plăcile carotidiene) pot prezice mortalitatea cardiovasculară independent de categoria de risc SCORE este un argument relevant în favoarea evaluării organelor țintă în practica curentă. Este de menționat faptul că riscul creşte cu numărul organelor afectate.

d. Sinteza diagnosticului

HTA necomplicată este total asimptomatică. Diagnosticul de HTA are la bază valori crescute repetat măsurate ale TA, după excluderea "hipertensiunii de halat alb". Examenul fizic ajută la stabilirea sau verificarea diagnosticului de HTA, iar explorările paraclinice (investigații de laborator, EKG, echocardiografie, Doppler vascular) ajută la estimarea riscului cardiovascular global şi a afectării de organ țintă.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

Modificarea stilului de viață este indicată la aproape toți hipertensivii (Tabel II). Aceasta poate scădea TA şi reduce incidența şi mortalitatea cauzate de infarctul miocardic şi accidentul vascular cerebral.

Tabelul II. Modificări ale stilului de viață în managementul HTA

Modificare	**Recomandare**	**Reducerea aproximativă a TA**
Scădere în greutate	Menținerea unei greutăți corporale normale (indice de masă corporală, 18,5-24,9 kg/m^2).	5-20 mm Hg/10 kg
Adoptarea unei diete sănătoase – DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)	Regim alimentar bogat în fructe, legume, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi saturate.	8-14 mm Hg
Reducerea sodiului din alimentație	Scăderea consumului de sodiu la nu mai mult de 100 mmol/zi (2,4 g sodiu sau 6 g clorură de sodiu).	2-8 mm Hg
Activitate fizică	Activitate fizică regulată precum mersul în pas alert (cel puțin 30 minute/zi, 4 zile/săptămână).	4-9 mm Hg
Scăderea consumului de alcool	Limitarea consumului zilnic de alcool la nu mai mult de 2 pahare la bărbați şi nu mai mult de 1 pahar la femei şi la persoanele cu greutate scăzută.	2,5-4 mm Hg

La aceste recomandări se adaugă renunțarea la fumat, care este obligatorie pentru ameliorarea riscului CV.

b. Farmacologică

Scopul tratamentului antihipertensiv este reducerea riscului cardiovascular global şi astfel a ratelor morbidității şi mortalității. La orice pacient hipertensiv, decizia de a începe tratamentul este guvernată de riscul de boală cardiovasculară, care este determinat de amploarea creşterii tensionale, de prezența sau absența afectării de organ țintă şi/sau de factorii adiționali de risc cardiovascular. Inițierea promptă a terapiei este recomandată la pacienții cu HTA de grad 2 şi 3 cu orice nivel de risc cardiovascular, la câteva săptămâni după sau simultan

cu modificarea stilului de viață. Scăderea terapeutică a TA este recomandată când riscul total CV este mare datorită afectării de organ, diabetului, bolii CV sau bolii renale cronice, chiar şi cândhipertensiunea este de grad 1.

Clase de medicamente antihipertensive

1. **Diureticele** (Tabel III)

Diureticele potențează efectul celorlalte clase de antihipertensive, inclusiv al calciu-blocantelor, acest efect depinzând de contracția volumului de lichid şi de prevenirea acumulării lichidiene care însoțeşte frecvent utilizarea celorlalte antihipertensive non-diuretice. Tratamentul este de obicei inițiat cu un diuretic tiazidic sau tiazid-like. Dacă funcția renală este afectată (creatinina serică >1,5 mg/dl), se preferă un diuretic de ansă sau metolazona. Un diuretic economizator de potasiu poate fi adăugat pentru a reduce riscul hipokaliemiei, acesta fiind relativ slab ca agent antihipertensiv.

Tabelul III. Diuretice şi agenți economizatori de potasiu

Medicament	Doza zilnică, mg	Durata de acțiune, h
Tiazidice		
Bendroflumetiazida	1,25-5	18
Benztiazida	50-200	12-18
Clorotiazida	250-1000	6-12
Hidroclorotiazida	12,5-50	12-18
Hidroflumetiazida	12,5-50	12-18
Triclormetiazida	1-4	18-24
Tiazid-like		
Clortalidona	12,5-50	24-72
Indapamid	1,25-2,5	24
Metolazona	0,5-1	24
Diuretice de ansă		
Bumetanid	0,5-5	4-6
Acid etacrinic	25-100	12
Furosemid	20-480	4-6
Torsemid	5-40	12

Medicament	Doza zilnică, mg	Durata de acțiune, h
Agenți economizatori de potasiu		
Amilorid	5-10	24
Triamteren	50-150	12
Spironolactona	25-100	8-12
Eplerenona	50-100	12

Efecte adverse: hipokaliemie (diuretice de ansă şi diuretice tiazidice), hiponatremie, hiperglicemie, hiperuricemie, hipercalcemie, dislipidemie, hipovolemie şi insuficiență renală funcțională, ginecomastie (spironolactonă).

Contraindicații: gută, sindrom metabolic, sarcină, hipokaliemie, hiperparatiroidism.

2. **Beta-blocantele** (Tabel IV)

Pot fi clasificate în funcție de selectivitatea relativă pentru receptorii β1 (cardiaci), de activitatea simpatică intrinsecă şi de solubilitatea lipidică. În plus, doi agenți (labetalol şi carvedilol) au efecte α şi β blocante, iar nebivololul realizează vasodilatație prin creşterea oxidului nitric.

Tabelul IV. Proprietățile farmacologice ale beta-blocantelor

Medicament	Selectivitatea β1	Activitatea simpatică intrinsecă	Blocant α	Solubilitate lipidică	Doza zilnică (mg)
Acebutolol	+	+	-	+	200-1200
Atenolol	++	-	-	-	25-100
Betaxolol	++	-	-	-	5-40
Bisoprolol	+++	-	-	+	2,5-20
Bucindolol	-	-	-	+	50-200
Carteolol	-	+	-	-	2,5-10
Carvedilol	-	-	+	+++	12,5-50
Celiprolol	++	+	-	-	200-400

Medicament	Selectivitatea β1	Activitatea simpatică intrinsecă	Blocant α	Solubilitate lipidică	Doza zilnică (mg)
Esmolol	++	-	-	-	25-300μg/kg/min iv
Labetalol	-	-	+	++	200-1200
Metoprolol	++	-	-	++	50-200
Nadolol	-	-	-	-	20-240
Nebivolol	++	-	-	++	5-10
Penbutolol	-	+	-	+++	10-20
Pindolol	-	+++	-	++	10-60
Propranolol	-	-	-	+++	40-240
Timolol	-	-	-	++	10-40

Efecte adverse: bronhospasm, vasospasm periferic, astenie fizică, insomnie, dislipidemie, mascarea fenomenelor de hipoglicemie la diabetici, rebound la întreruperea bruscă.

Contraindicații: astm bronşic, bloc AV (grad II sau III), sindrom metabolic, intoleranță la glucoză, BPOC, fenomen Raynaud, sarcină.

3. Blocantelecanalelor de calciu

Diltiazem şi verapamil, blocante de canale de calciu non-dihidropiridinice, scad frecvența cardiacă, dar induc şi vasodilatație, deprimă contractilitatea miocardică şi inhibă conducerea AV (TabelV).

Dihidropiridinele sunt predominant vasodilatatoare şi ameliorează funcția endotelială. Prima generație, nifedipina, are efecte modeste asupra contractilității cardiace. A doua generație, amlodipina, felodipina şi nicardipina, au efect mai pronunțat asupra vasodilatației decât asupra contractilității miocardice sau a conducerii AV. Alți reprezentanți sunt lercanidipina, lacidipina şi nitrendipina.

Tabelul V. Profilul cardiovascular al blocantelor de canale de calciu

	Nifedipina	Amlodipina	Diltiazem	Verapamil
Frecvența cardiacă	↑	↑/0	↓	↓
Conducerea sino-atrială	0	0	↓↓	↓
Conducerea AV	0	0	↓	↓
Contractilitatea miocardică	↑/0	↓/0	↓	↓↓
Activarea neurohormonală	↑	↑/0	↑	↑
Vasodilatația	↑↑	↑↑	↑	↑
Fluxul coronarian	↑	↑	↑	↑

Efecte adverse: eritem facial, cefalee, edeme periferice, tulburări gastro-intestinale, tulburări de conducere atrioventriculară, precipitarea insuficienței cardiace.

Contraindicații: bloc AV (grad II, III, trifascicular), disfuncție severă VS, insuficiență cardiacă (pentru non-dihidropiridine); insuficiență cardiacă, tahiaritmii (pentru dihidropiridine).

4. **Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi blocanții receptorilor de angiotensină (BRA)** (Tabel VI)

IECA s-au dovedit eficienți în tratamentul HTA la pacienții cu boală coronariană şi insuficiență cardiacă congestivă, devenind medicația de elecție în boala renală cronică. Efectele adverse sunt tusea seacă, angioedemul, pierderea gustului, leucopenia.

În dozele recomandate, toți BRA au eficiență antihipertensivă comparabilă şi sunt potențați prin adăugarea unui diuretic. S-a demonstrat a avea acțiuni protectoare cardiovasculare şi renale, iar efectele adverse - toxicitate fetală, hiperpotasemie, hipotensiune şi afectare renală - sunt comune blocadei SRAA.

Tabelul VI. Reprezentanți şi doze pentru IECA şi BRA

IECA	**Captopril**	**25-50 mg de 2-3 ori pe zi**
	Enalapril	5-20 mg
	Ramipril	2,5-10 mg
	Fosinopril	10-80 mg
	Quinapril	10-80 mg
	Perindopril	4-8 mg
BRA	Candesartan	8-32 mg
	Irbesartan	75-300 mg
	Telmisartan	40-80 mg
	Valsartan	80-320

Efecte adverse: hiperkaliemie, hipotensiune ortostatică, rash tegumentar, cefalee, greață, diaree, neutropenie, tuse (la IECA).

Contraindicații: stenoză bilaterală de artere renale, sarcină, hiperkaliemie, boală renală cronică în stadiu avansat, edem angioneurotic.

5. Inhibitori direcți de renină (IDR)

Aliskiren este singurul reprezentant al clasei IDR apobat pentru tratamentul HTA. Reducând HVS, în combinație cu un BRA pare a avea un efect hipertensiv şi o protecție de organ țintă adiționale. Ca şi IECA şi BRA, aliskiren este contraindicat în sarcină.

6. Alți agenți antihipertensivi

Hidralazina – un vasodilatator direct – acționează asupra musculaturii netede vasculare, relaxând fibrele musculare din pereții arteriolelor periferice, a celor de rezistență mai mult decât a celor de capacitanță, scăzând astfel rezistența periferică şi TA. O dată cu vasodilatația periferică, determină creşterea frecvenței cardiace, debitul-bătaie şi debitul cardiac datorită supraactivității simpatice. Doza uzuală este 25 mg x 2/zi, doza maximă fiind limitată la 200 mg/zi din cauza riscului de sindrom lupus-like.

Minoxidil este un vasodilatator direct mai potent ca hidralazina, fiind preferat în terapia hipertensiunii rezistente asociate cu insuficiență renală. În combinație cu un diuretic şi un inhibitor adrenergic minoxidil poate controla

HTA rezistentă la aproximativ 75% din pacienți. Se administează în doze zilnice unice de 2,5-80 mg.

Inhibitorii adrenergici (Tabel VII)includ medicamente ce acționează central asupra activității centrului vasomotor, periferic asupra descărcării neuronale de catecolamine sau prin blocarea receptorilor alfa-, beta- adrenergici sau ai ambilor. α-agoniştii centraliau ca efecte principalescăderea marcată a activității simpatice, scăderea nivelului de renină plasmatică, retenție de fluide, menținerea debitului sangvin renal în ciuda scăderii TA, iar ca efecte adverse – sedare, diminuarea responsivității, hipotensiunea posturală, uscăciunea mucoasei bucale. Întreruperea bruscă a α-agoniştilor centrali determină rebound.

Tabelul VII. Inhibitori adrenergici utilizați în tratamentul HTA

Inhibitori neuronali periferici	**Rezerpina** **Guanetidina** **Guanadrel sulfat**
Inhibitori adrenergici centrali (α-agonişti)	Metildopa Guanabenz Guanfacina Clonidina
Blocanți de receptori alfa-adrenergici	Prazosin Doxazosin Terazosin Tamsulosin Fenoxibenzamina (α1 şi α2)
Blocanți de receptori beta-adrenergici	

Principalele beneficii ale tratamentului antihipertensiv sunt datorate scăderii TA *per se* şi sunt în mare parte independente de medicamentele utilizate. Drept urmare, diureticele, beta-blocantele, antagoniştii de calciu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) sunt toate clase potrivite pentru inițierea şi menținerea tratamentului antihipertensiv, fie ca monoterapie, fie în combinații, individualizate în funcție de profilul de risc al pacientului (fig. 2).

Inițierea tratamentului antihipertensiv cu monoterapie este recomandat la pacienții cu creşteri uşoare ale TA sau aflați la risc scăzut-moderat, în timp ce terapia cu o combinație de 2 antihipertensive este preferată la pacienții cu valori tensionale înalte sau aflați la risc înalt sau foarte înalt.

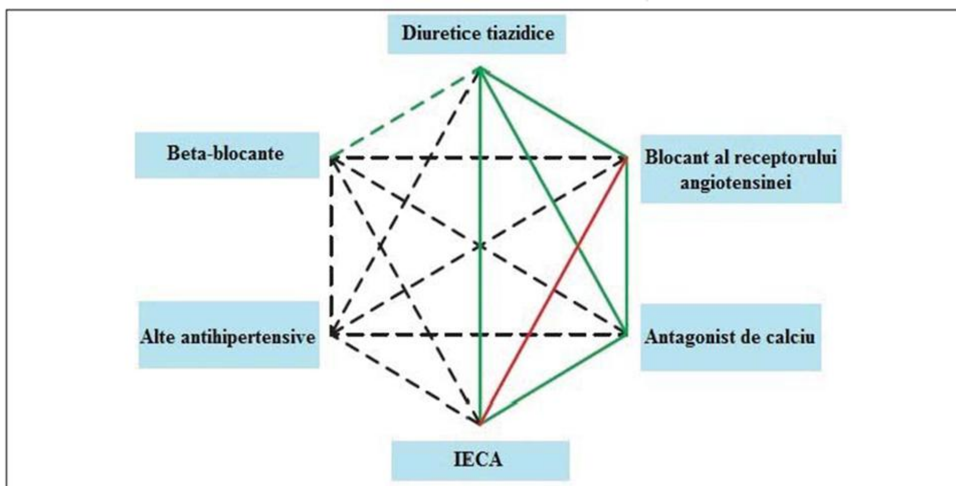


Fig. 2. Combinații posibile ale claselor de medicamente antihipertensive

Unele clase de medicamente s-au dovedit a fi folosite preferențial în anumite situații sau au demonstrat eficacitate mai mare în diferite tipuri de afectare organică (Tabel VIII).

Tabelul VIII. Individualizarea terapiei antihipertensive

Condiția clinică	Clasa preferată de medicamente
Afectare de organ țintă	
Hipertrofie ventriculară stângă	IECA, BRA, calciu-blocante
Ateroscleroză subclinică	IECA, calciu-blocante
Microalbuminurie	IECA, BRA
Boală renală	IECA, BRA
Antecedente de evenimente cardiovasculare	
Accident vascular cerebral	Orice medicament antihipertensiv eficient
Infarct miocardic	Beta-blocant, IECA, BRA
Angină pectorală	Beta-blocant, calciu-blocant
Insuficiență cardiacă	Diuretic, beta-blocant, IECA, BRA, antagonist de receptor mineralocorticoid

Condiția clinică	Clasa preferată de medicamente
Anevrism de aortă	Beta-blocant
Profilaxia fibrilației atriale	IECA, BRA, beta-blocant, antagonist de receptor mineralocorticoid
Controlul frecvenței în fibrilația atrială	Beta-blocant, calciu-blocant non-dihidropiridinic
Boală renală terminală/proteinurie	IECA, BRA
Boală arterială periferică	IECA, calciu-blocant
Altele situații specifice	
HTA sistolică izolată la vârstnici	Diuretic, calciu-blocant
Sindrom metabolic	IECA, BRA, calciu-blocant
Diabet zaharat	IECA, BRA
Sarcină	Metildopa, labetalol, nifedipin
Rasa neagră	Diuretic, calciu-blocant

În afară de unele situații clinice specifice de care trebuie să ținem cont în alegerea tratamentului antihipertensiv, este necesar să luăm în calcul posibilele efecte adverse ale terapiei.

Hipertensiunea arterială rezistentă. Este definită ca valori tensionale deasupra limitelor în ciuda utilizării a cel puțin 3 agenți antihipertensivi în doze maxime. S-a observat un răspuns favorabil la utilizarea medicamentelor din clasa diureticelor antialdosteronice, precum spironolactona, chiar şi la doze mici (25-50 mg/zi) sau eplerenona, la alfa–1 blocante de tip doxazosin sau la creşterea suplimentară a dozelor de diuretic.

Hipertensiunea malignă este o urgență hipertensivă definită prin valori tensionale foarte crescute asociate cu afectare ischemică de organ țintă (retină, rinichi, inimă sau creier).Tratamentul constă în administrarea intravenoasă de labetalol, nitroprusiat de sodiu, nicardipină, nitrați şi/sau furosemid. Administrarea se realizează treptat pentru a nu induce hipotensiune importantă accentuând astfel ischemia de organ.

Urgențele hipertensivesunt definite ca şi creşteri severe ale valorilor TAS sau TAD (>180 mmHg sau respectiv >120 mmHg) asociate cu afectarea iminentă sau progresivă a organelor țintă, precum: modificări neurologice importante, encefalopatie hipertensivă, infarct cerebral, hemoragie intracraniană, insuficiență ventriculară stângă acută, edem pulmonar acut, disecție de aortă, insuficiență renală sau eclampsie.Tratamentuldepinde de organul țintă afectat şi

poate varia de la nicio intervenție, la scăderea prudentă a TA în AVC acut, mergând până la reducere promptă şi agresivă în edemul pulmonar acut sau disecția de aortă. În majoritatea celorlaltor cazuri se recomandă o scădere promptă, dar parțială a TA, până la <25% din valoarea inițială în primele ore, continuând ulterior cu atenție.

c. Intervențională

Două terapii promițătoare non-farmacologice, aflate în prezent în evaluare, sunt terapia de activare baroreflexă a receptorilor carotidieni şi denervarea simpatică renală. Aceste metode au fost propuse la pacienții cu hipertensiune rezistentă ca măsură suplimentară de control a TA. Aceste intervenții realizează întreruperea sistemului nervos pentru a modifica hemodinamica şi a modera tonusul simpatic şi cresc rata de succes la pacienții hipertensivi anterior necontrolați medicamentos.

PROGNOSTIC

Tratamentul HTA este una din cele mai cost-eficiente măsuri disponibile pentru prevenția morții cardiovasculare. Prognosticul este în general bun, atât timp cât hipertensiunea este depistată precoce şi monitorizată şi tratată corect, atât prin regim igieno-dietetic, cât şi prin medicație. Factorii de risc cardiovascular asociați şi afectarea de organ țintă au un rol important în stabilirea prognosticului.

MESAJE FINALE

- Orice clasă de antihipertensive este potrivită pentru inițierea şi menținerea tratamentului, în monoterapie sau combinații fixe.
- Terapia trebuie individualizată în unele condiții clinice specifice.
- Inițierea tratamentului cu dublă terapie (sau combinație fixă de două medicamente) poate fi considerată la pacienții cu TA mult crescută la prima evaluare sau la cei cu risc cardiovascular foarte înalt.
- Este contraindicată terapia cu doi antagonişti ai SRAA.

BIBLIOGRAFIE

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Elsevier Saunders 2012, Ninth Edition.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation. 2000 Jan 25;101(3):329-35.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 289:2560, 2003.
4. Georgescu GIM, Arsenescu C. Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore. Editura Polirom, 2001.
5. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Editura Academiei Române, 2010.
6. Kaplan NM, Victor RG. Kaplan's Clinical Hypertension. Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins, Tenth Edition, 2010.
7. Karila L. Le Book des ECN. Ediția în limba română. Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2011.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

I. COARCTAȚIA DE AORTĂ

DEFINIȚIE, CLASIFICARE

Coarctația aortei (CoAo) este stenoza istmului aortic, realizată cel mai frecvent printr-un diafragm la nivelul peretelui aortic posterior, distal de originea arterei subclaviculare stângi, vis-a-vis de extremitatea aortică a ligamentului arterial, imediat proximal de ea, sau imediat distal, sau chiar în dreptul ei. Mai rar, istmul aortic este hipoplazic, realizând o stenoză tubulară.

PATOGENIE

Coarctația aortei reprezintă o formă de stenoză aortică supravalvulară, cu presiune mare în segmentul prestenotic (VS, aorta ascendentă şi crosa aortei) şi presiune mică în segmentul poststenotic (aorta descendentă). Pe de o parte, rezultă hipertensiune arterială sistemică la membrele superioare şi hipertrofie ventriculară stângă concentrică secundară, iar, pe de altă parte, hipotensiune arterială sistemică la membrele inferioare, cu puls arterial femural diminuat, până la dispariție. Trecerea turbulentă a sângelui prin zona coarctației produce suflu continuu, cu maximum în protosistolă şi scăzând progresiv, până în protodiastolă. Segmentele pre şi poststenotic ale aortei se dilată, iar peretele din vecinătatea coarctației prezintă risc de disecție. În poligonul lui Willis pot apare anevrisme saculare. În timp se dezvoltă colaterale între segmentele aortice din amonte şi din aval de coarctație, pe baza arterelor mamare interne, a arterelor subclaviculare via intercostale şi a arterelor spinale anterioare. CoAo se asociază cu bicuspidia aortică.

DIAGNOSTIC

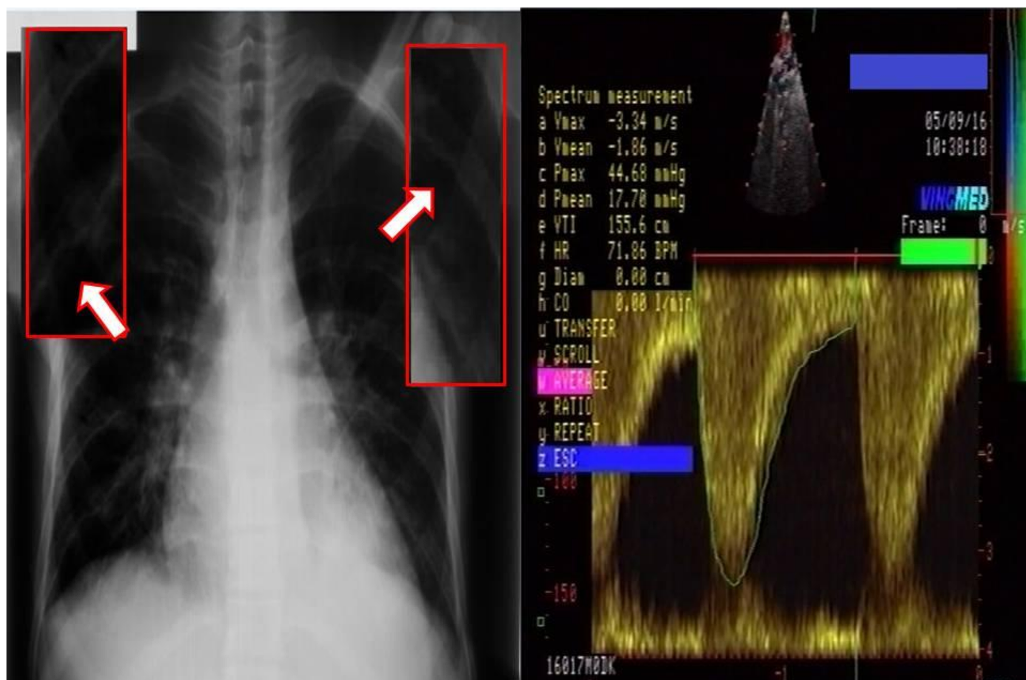
a. Clinic: şoc cardiogen la copilul mic; cefalee şi claudicația de efort a membrelor inferioare la adult; **semne** : hipertensiune arterială la brațe, sau presiunea

arterială sistolică la coapse este cel mult egală cu cea sistolică la brațe (fenomen anormal); pulsuri arteriale femurale absente sau doar întârziate față de cele radiale; suflu sistolic 2/6 – 4/6 parasternal drept superior, parasternal stâng inferior şi interscapulovertebral stâng, eventual precedat de clic de ejecție aortică, neinfluențat de respirație; pulsații interscapulare, axilare şi intercostale ale colateralelor superficiale;

b. Metode imagistice:

• **electrocardiograma**: HVS;

• **radiografia toracică**: HVS, dilatarea Ao ascendente, semnul cifrei ”3” formate de segmentele prestenotic şi poststenotic dilatate ale aortei toracice, la marginea stângă superioară a siluetei cardiace, pe o radiografie supraexpusă (confirmat prin indentarea esofagului toracic la examenul baritat), incizuri pe marginea inferioară a treimilor interne ale arcurilor posterioare ale coastelor 4 – 8 drepte şi stângi (după vârsta de 5 ani), acolo unde arterele intercostale încrucişează coastele (Fig. 1);



Incizuri costale pe marginile inferioare ale treimilor interne ale arcurilor costale posterioare 4 – 8, drepte şi stângi, observate pe radiografia de față (a) şi gradient presional 45 / 18 mmHg, măsurat în modul Doppler continuu în incidența suprasternală în coarctația de aortă

Fig. 1 **Fig. 2**

• **ecocardiograma transtoracică** (Fig. 2): confirmă jetul turbulent continuu prin coarctație, estimează severitatea (prin gradientul presional) şi documentează forma anatomică a coarctației (indentație discretă sau stenoză tubulară difuză), măsoară inelul aortic şi aorta ascendentă, descoperă eventuala bicuspidie aortică asociată, observă absența pulsațiilor normale ale aortei abdominale evaluează HVS;

• **cateterismul cardiac stâng şi angiografia**: indicate în cazul tratamentului intervențional: angioplastie cu stent;

• **imagistica prin RMN**: vizualizarea CoAo înainte şi după corecție, vizualizarea colateralelor toracice şi căutarea eventualelor anevrisme arteriale intracraniene.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Farmacologică: tratamentul hipertensiunii arteriale: betablocant, IECA / BRA; profilaxia primară a endocarditei (endarteritei) în cazul CoAo corectate cu conduct artificial sau 6 luni după corecția chirurgicală sau după dilatarea cu stent; profilaxia secundară a endocarditei, în cazul CoAo cu antecedente de endocardită;

Indicații de corecție: gradient presional vârf-la-vârf peste 20 mmHg, sau chiar sub 20 mmHg, atunci când există alte argumente imagistice de obstrucție semnificativă şi flux colateral important;

b. Instrumentală: angioplastia cu stent, pentru coarctația discretă, eventual recidivată, cu gradient peste 20 mmHg;

c. Chirurgicală: hipoplazia arcului aortic, recidiva tubulară a coarctației.

PROGNOSTIC

Complicațiile posibile ale CoAo necorectate sunt şocul cardiogen la copilul mic, accidentul vascular cerebral (prin ruptura anevrismelor saculare ale poligonului Willis), insuficiența cardiacă, disecția aortei (risc semnificativ de disecție a peretelui din zona CoAo la femeia însărcinată), infarctul miocardic şi endocardita infecțioasă la adult. CoAo reparată poate recidiva.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Park M.K.: Pediatric Cardiology, 5th edition, Mosby Elsevier, 2008, p. 205-214;
2. Anderson R.H., Baker E.J., Penny D.J., Redington A.N., Rigby M.L., Wernovsky G.: Paediatric Cardiology, 3rd edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 945-966;
3. Keane J.F., Lock J.E., Flyer D.C.: Nadas' Pediatric Cardiology, 2nd edition, Saunders Elsevier, 2006, p. 627-644;
4. Fuster V., ORourke R.A., Walsh R.A., Poole-Wilson P. - editors – Hurst's the Heart, McGraw Hill Medical, 12th edition, 2008, p. 1878-1882;
5. Mann D.L., Bonow R.O., Zipes D.P., Libby P., Braunwald E. – editors – Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th edition, Elsevier Saunders, 2014, p. 1432-1434;
6. ACC / AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease. A Report of the ACC / AHA Task Force on Practice Guidelines, Circulation 2008; 118: e765-e767;
7. 2009 ESC Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis – European Heart Journal 2009; 30: 2403.

II. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENOVASCULARĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

HTA renovasculară (HTARV) este una dintre cele mai comune forme de HTA secundară, curabilă. Prevalența şi etiologia HTARV variază în funcție de grupa de vârstă. Este cea mai frecventă cauză de HTA secundară la adulții tineri, în special femei tinere, la care stenoza arterei renale se produce prin displazia fibromusculară a mediei şi este o cauză majoră de HTA secundară la adulții vârstnici, prin stenoza aterosclerotică a arterei renale. La adulții de vârstă medie cea mai frecventă cauză de HTA secundară este hiperaldosteronismul. Cu toate că HTARV nu reprezintă mai mult de 3% din toate cazurile de HTA (prevalența se ridică la 15-30% în cazul pacienților cu HTA refractară), consecințele cardiovasculare ale HTA severe şi pierderea progresivă a structurii şi funcției renale (nefropatie ischemică) justifică eforturile de depistare a stenozelor arterelor renale. În multe cazuri îndepărtarea acestora prin mijloace intervețional e (angioplastie) sau chirurgicale sunt soluții terapeutice salvatoare, ce nu pot fi înlocuite de tratamentele medicamentoase.

DEFINIȚIE

HTA renovasculară este o formă de HTA secundară, datorată stenozei/ocluziei uneia sau ambelor artere renale principale, a unei artere renale accesorii sau a oricărui ram al unei artere renale.Scăderea fluxului sanguin în parenchimul renal subjacent stenozei arteriale stimulează eliberarea de renină din celulele aparatului juxtaglmerular şi poate determina creşterea TA.

ETIOLOGIE

Stenoza arterei renale se poate produce din următoarele cauze:

1. Ateroscleroza:
   - aproximativ 2/3 din cazurile de HTARV sunt de cauză aterosclerotică;
   - Leziunile pot fi stenoză sau ocluzie arterială.
2. Displazia fibromusculară a mediei (DFM):
   - La tineri, predominant la femei (30-40 ani);

- Constă dintr-o hipertrofie musculară sau fibroasă a tunicii medii a peretelui arterei renale, asociată cu hiperplazie fibroasă intimală;
- Aspect angiografic tipic de "şirag de mărgele", prin alternanța stenozelor cu dilatații poststenotice; posibil ocluzii arteriale; localizarea cea mai comună este la originea arterei renale din aortă;
- Leziunile pot fi uni- sau bilaterale
- Mecanism autoimun (probabil).

3. Alte cauze: sindromul medio-aortic, neurofibromatoza, hipoplazia arterei renale, compresiuni extrinseci pe artera renala (tumori, traumatisme abdomino-lombare, postiradiere, cicatrici intraabdominale postoperatorii), poliarterita nodoasă, disecția de aortă, malformații arteriovenoase renale, emboliile cu colesterol.

PATOGENIE

Termenul de HTARV sugerează că valorile crescute ale TA sunt datorate scăderii fluxului sanguin arterial în rinichi. Studiile lui Goldblatt din anii '30 au demonstrat că reducerea perfuziei arteriale a rinichiului poate produce creşteri susținute ale TA. Ulterior s-a identificat activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), component central al acestui fenomen.

În figura de mai jos (Figura 1) sunt prezentate schematic mecanismele identificate în HTARV. Scăderea perfuziei renale activeazăsinteza şi eliberarea de renină din aparatul juxtaglomerular, în scopul amplificării mecanismelor sistemice de restabilire (creştere) a presiunii în artera renală. Aceste mecanisme includ recrutarea unorcăivasoconstrictoare adiționale şi retenția de sodiu.

Ischemia renală unilaterală stimulează secreția de renină, iar aceasta accelerează conversia angiotensinogenului în angiotensină I, care sub acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) se transformă în angiotensină II. Angiotensina II este un puternic vasoconstrictor natural şi stimulator al secreției de aldosteron. Rezultatul constă într-o vasoconstricție arterială importantă, mediată de angiotensina şi retenție de apă şi sodiu aldosteron indusă.

În stenoza unilaterală de artera renală, producția de renină creşte în rinichiul ischemiat dar este inhibată în rinichiul non-stenotic, la nivelul căruia lipseşte stimulul ischemic. În consecință, prin rinichiul neafectat se produce o diureză de presiune. Sub efectul aldosteronului, la nivelul tubilor contorți distali se pro-

duce retenția de sodiu (şi apă) prin schimb cu ionii de potasiu, rezultând o urină cu conținut crescut de potasiu şi consecutiv, hipokaliemie sanguină.

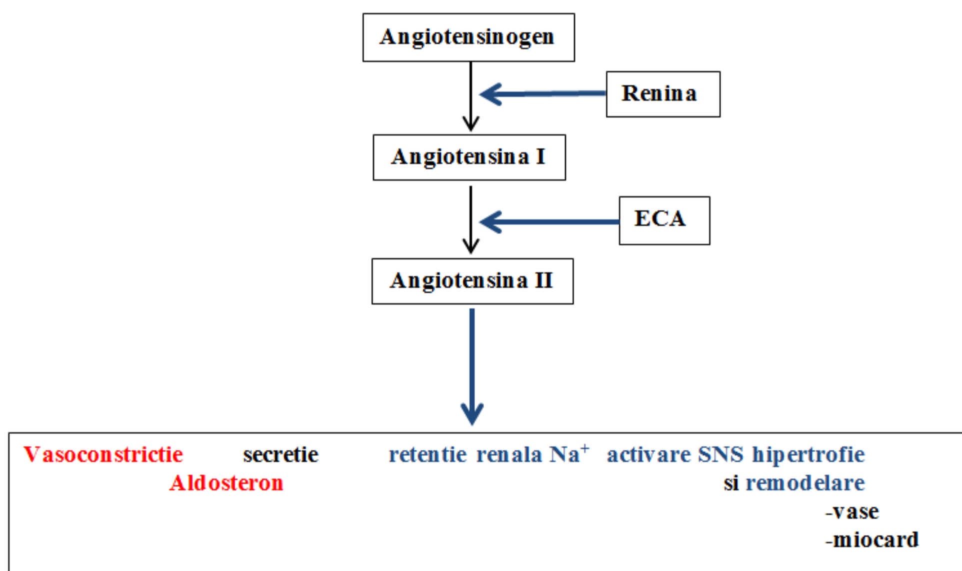


Fig. 1. Reprezentare schematică a mecanismelor din HTARV.

În stenoza arterială renală pe rinichi unic, nu este posibilă realizarea diurezei de presiune necesară pentru realizarea retenției de apă şi sodiu aldosteron-indusă. Rezultă o creştere a volumului sanguin, care contribuie la creşterea suplimentară a TA şi care suprimă producția de renină din rinichiul ischemic. Hipertensiunea arterială devine mai puțin dependentă de angiotensina II şi rezultă predominant din expansiunea de volum. Deci în această situație, a stenozei renale pe rinichi unic, presiunea de perfuzie renală se restabileşte cu prețul hipertensiunii arteriale sistemice şi a supraîncărcării de volum.

Dacă fluxul sanguin renal se restabileşte în primele faze, RAA-dependentă sau în faza retenției de sare, TA se normalizează. Dacă hipoperfuzia renală persistă, restabilirea fluxului renal normal nu mai determină scăderea TA, probabil datorită modificărilor ireversibile vasculare şi renale. HTA persistentă după îndepărtarea stenozei arterei renale, este dovada şi consecința nefropatiei ischemice în unul sau în ambii rinichi.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Sunt câteva particularități ale tabloului clinic şi paraclinic la un hipertensiv care sugerează o posibilă HTARV:

- Vârsta debutuluihipertensiunii: sub 35 de ani sau peste 55 de ani;
- Absența antecedentelor heredocolaterale de hipertensiune arterială;
- TA diastolică ≥110 mmHg;
- Suflu sistolic sau sistolo-diastolic abdominal (periombilical) sau lombar;
- Rinichi mic unilateral (în 75% din cazuri se găseşte ocluzie de arterărenală) sau asimetrie renală (diferență>1,5 cm la explorările imagistice);
- Instalarea bruscă a unei HTA severă sau "agravarea" rapidă (în ultimele 6 luni) a unei HTA bine controlată anterior;
- Hipertensiune refractarăla un tratament cu cel puțin 3 medicamente;
- Hipertensiune malignă;
- Retinopatie hipertensivă (fund de ochi stadiul III-exudate şi hemoragii saustadiul IV-edem papilar);
- Apariția bruscă, fără cauză aparentă, a edemului pulmonar acut la un hipertensiv, sau dezvoltarea rapidă a insuficienței cardiace congestive;
- Deteriorarea funcției renale după administrarea de inhibitori de enzimă de conversie (de trei ori valoarea inițială) –sugestiv pentru stenoza bilaterală;
- Azotemie inexplicabilă la un hipertensiv, cu stigmate aterosclerotice;
- Coexistența HTA cu alte manifestări ale aterosclerozei (15-40% stenoză de arteră renală în caz de arterioscleroză obliterantă a membrelor inferioare, 10% stenoză de arteră renală în caz de boală coronariană).

b. Explorări paraclinice

Explorările paraclinice ale unui pacient suspectat a avea HTARV includ pe lângă investigațiile obligatorii pentru orice hipertensiv, şi o serie de investigații specifice, bioumorale şi imagistice.

Examene bioumorale: HTARV este o hipertensiune arterială hiperreninemică şi hipopotasemică (hiperaldosteronism secundar).

1. Dozările activității reninei plasmatice în sângele venos periferic şi/sau în sângele venos renal (de partea rinichiului ischemic) sunt influențate de factori

multipli, nu au valoare predictivă suficientă pentru diagnostic (<50%) şi în consecință nu mai sunt utilizate.

2. Hipokalemia inexplicabilă, persistentă (posibil cu alcaloză metabolică) este consecința hiper-aldosteronismului secundar.

c. Metode imagistice:

1. Ecografia renală: rinichi mic unilateral sau asimetrie renală (diferența >2cm).
2. Urografie intravenoasă (UIV) minutată: întârzierea excreției renale pe partea rinichiului ischemiat şi "imagine preafrumoasă" pe filmele tardive (adică pielograma mai bine vizibilă) , tot pe partea afectată.
3. Ecografie Doppler a arterelor renale: pentru depistarea stenozei arterei renale şi aprecierea circulației intrarenale.
4. Scintigrama izotopică renală cu Technețiu 99m DTPA (acid dietilen-triamino-pentaacetic), cu urmărirea progresiei radiotrasorului injectat, acumularea lui la nivel renal şi excreția lui.
5. Angio-RMN şi angio-CT realizează o imagine detaliată a aortei şi a arterelor renale. Gadolinium este puțin nefrotoxic, astfel încât angio-RMN poate fi folosit la pacienții cu insuficientă renală, fără riscul dezvoltării nefropatiei de contrast. Ambele metode, CT şi RMN, permit şi estimarea dimensiunilor renale şi a filtrării glomerulare.
6. Arteriografia renală selectivă (tehnica Seldinger)este considerată "standardul de aur" pentru diagnosticul stenozei arterei renale (indiferent de localizare: artera renală principală, ramificație sau arteră renală accesorie), permite diferențierea între diferitele etiologii ale stenozei (ex: ateroscleroza, DFM) şi face posibilă calcularea severității stenozei şi aprecierea funcționalității stenozei (implicarea stenozei renale în patogenia HTA). Metoda substracției digitaliceîmbunătățeşte considerabil calitatea imaginilor radiologice obținute.

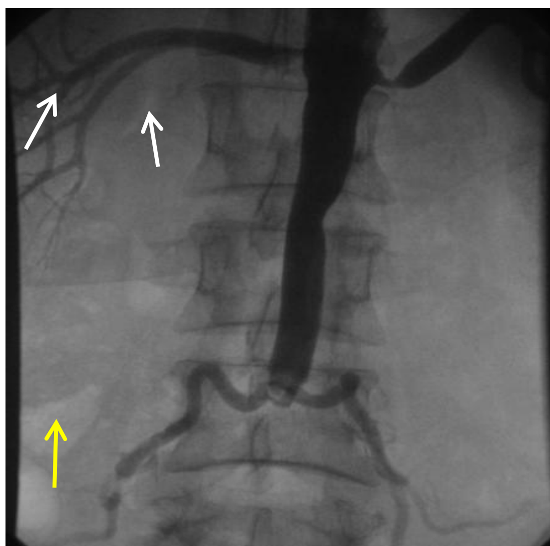


Angiografie renală dreaptă selectivă:
Stenoză de arteră renală dreaptă la origine, aterosclerotică (săgeata)
(din arhiva Laboratorului de Cateterism cardiac al Institutului de Boli Cardiovasculare "G.I.M.Georgescu" Iaşi)

d. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul de HTARV are 2 etape:

1. Diagnosticul stenozei de arteră renală: ecografie Doppler renală, angioCT, angio-RMN, angiografie renală selectivă.
2. Diagnosticul funcționalității stenozei (adică dovada că stenoza arterei renale este semnificativă hemodinamic şi esteimplicată în patogenia HTA, deci justifică revascularizația renală): UIV minutată, scintigrama izotopică renală, angio-CT şi angio-RMN, angiografia renală (stenoza >70%, prezența dilatației poststenotice, gradient maxim transstenotic >25 mmHg, întârzierea nefrogramei şi a excreției renale pe partea ischemiată).



Aortografie şi arteriografie renală:
Stenoze severe ale ambelor artere renale (săgeţile albe) şi
ocluzia aortei terminale (săgeata galbenă).
(din arhiva Laboratorului de Cateterism cardiac al
Institutului de Boli Cardiovasculare "G.I.M. Georgescu" Iaşi)

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul nonfarmacologic şi medicamentos antihipertensiv este obligatoriu. Controlul optimal al valorilor TA joacă un rol esenţial în strategia terapeutică a HTARV. Pe de altă parte, normalizarea TA poate determina deteriorarea funcţiei renale, în ciuda unui control bun al TA.

Tratamentul definitiv al cauzei HTA, adică al stenozei renale, trebuie luat în considerare în scopul stopării apariţiei sau progresiei nefropatiei ischemice. Măsurile intervenţionale care rezolvă stenozele semnificative hemodinamic ar trebui să ofere beneficii clinice evidente; cu toate acestea, trialurile care au comparat revascularizaţia renală cu tratamentul medical nu au demonstrat în unanimitate superioritatea metodelor invazive şi chirurgicale faţă de intervenţiile medicale.

Tratamentul specific al HTARV include:
- tratament farmacologic – medicaţie antihipertensivă cu efect inhibitor asupra SRAA.
- tratament intervenţional – angioplastia percutanată transluminală (PTA) a arterei renale.

- tratament chirurgical–by-pass, nefrectomie.

a. Tratamentul farmacologic

Măsurile medicale de tratament includ pe lângă medicația antihipertensivă şi măsuri de control pentru ceilalți factori de risc pentru ateroscleroză (ex: controlul greutății corporale, oprirea fumatului, terapia hipolipemiantă).

Blocantele SRAA.Toate clasele de medicamente antihipertensive se pot folosi pentru a trata HTARV; totuşi, cel mai eficient tratament este cu un *inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei* (IECA) sau cu *un blocant al receptorilor pentru angiotensina II* (BRA II). Aceste medicamente reduc semnificativ fluxul prin stenoza renală; de aceea, la pacienții cu rinichi unic şi la cei cu stenoze renale bilaterale, TA poate să scadă rapid şi să determine deteriorarea functiei renale.

Bineînțeles, orice pacient cu HTARV tratat cu IECA sau BRAII trebuie monitorizat atent prin creatinina serică, iar tratamentul trebuie oprit dacă nivelele de creatinină cresc semnificativ. La pacienții fără stenoze semnificative renale tratați cu IECA sau cu BRAII,este considerată acceptabilăo creştere a creatininei serice cu până la 35% peste valoarea inițială şi nu este un motiv de oprire a tratamentului; doar dacă se depistează şi hiperkaliemie se întrerupe tratamentul cu IECA sau BRAII.

Betablocantele şi diureticele sunt deasemenea folosite, ultimele de multe ori în asociere cu IECA sau BRAII. Diureticele cresc eliminarea de apă şi sodiu, în acest mod eliminând componenta hipervolemică din HTARV. Blocantele canalelor de calciu sunt eficiente pentru controlul HTA şi au minim efect negativ asupra funcției rinichiului ischemiat.

Nitroprusiatul şi Fenoxibenzaminase pot folosi în tratamentul pe termen scut al HTA maligne, înainte de intervenția chirurgicală.

Antagonistul competitiv de aldosteron eplerenona, este de asemenea o opțiune de tratament al HTA. Acest agent blochează selectiv aldosteronul la nivelul receptorilor mineralocorticoizi din țesuturi (rinichi, inimă, creier şi vase). Consecința este scăderea TA şi a reabsorbției renale de sodiu. Doza pentru adulteste de 50 mg/zi. Contraindicațiile includ:

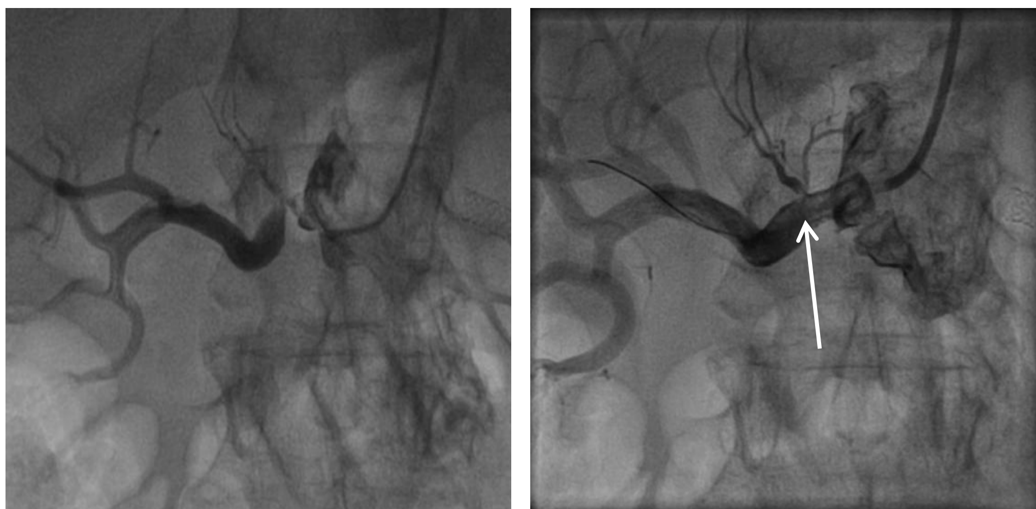
- Hipersensibilitate
- Hiperkaliemie

- Insuficiență renală moderată – severă (Clearence-creatinină<50 mL/min sau creatinina serică >2mg% la bărbați şi >1,8 mg% la femei.

Administrarea concomitentăa eplerenonei cu suplimente de potasiu, înlocuitori de sare sau medicamente care cresc nivelele serice de potasiu (IECA, BRAII, amilorid, spironolactona, triamteren) cresc riscul de hiperkaliemie. Sucul de grapefruit creşte nivelul seric al eplerenonei cu 25%.

b. Tratamentul intervențional

Atât pentru stenozele renale aterosclerotice, cât şi pentru cele prin DFM se recomandă *angioplastia percutanată transluminală* (PTA = percutaneous transluminal angioplasty). Plasarea unui stent reduce riscul de restenoză. Postprocedural se recomandă tratament antiagregant plachetar cu aspirină sau clopidogrel.



Angiografie renală dreaptă selectiva:

a. Stenoză 90% artera renală dreaptă, proximal (săgeata)
b. Artera renală dreaptă după PTA cu implantarea unui stent: se observă refacerea calibrului normal al arterei.

(din arhiva Laboratorului de Cateterism cardiac al Institutului de Boli Cardiovasculare "G.I.M.Georgescu" Iaşi)

c. Tratamentul chirurgical

Pentru tratamentul HTARV se pot practica două proceduri chirurgicale: by-pass-ul aorto-renal cu grefon venos safen şi nefrectomia. By-pass-ul se recomandă doar în cazul afectării extensive a ramurilor renale, care face PTA

tehnic imposibilă. Nefrectomia este o soluție de ultimă intenție, de preferat evitarea ei în special la pacienți tineri.

PROGNOSTIC

Prognosticul în HTARV tratată prin PTA renală este apreciat în termeni de:

- vindecat (TA normală fără tratament antihipertensiv) – sub 10%
- ameliorat (scăderea TA cu ≥10 mmHg cu aceleaşi medicamente antihipertensive sau reducerea necesarului de medicamente antihipertensive pentru controlul TA) – 29-75%
- staționar (nici o modificare) – 30%.

Studii mai noi, prospective, remarcă beneficii egale ale angioplastiei renale comparativ cu tratamentul medicamentos antihipertensiv, în ceea ce priveşte controlul valorilor TA.

MESAJE FINALE

- Stenoza >70% sau ocluzia arterei renale poate produce HTA prin stimularea secreției de renină din celulele aparatului juxtaglomerular din rinichiul ischemiat.
- 75% din cazurile de stenoze renale sunt aterosclerotice, restul de 25 % sunt de cele mai multe ori prin displazie fibromusculară a mediei.
- Banuieşte o HTARV dacă apare o HTA diastolică la un pacient <30 ani sau >50 ani; sau daca o HTA tratabilă şi "stabilă" se agravează brusc, pe parcursul a 6 luni; sau dacă o HTA este de la început severă şi se asociază cu degradarea funcției renale; sau în cazul unei HTA refractară la tratament.
- Recomandă teste inițiale: ecografie renală, Doppler arterial renal, angio-RMN sau scintigrafia renală pentru a selecționa pacienții care trebuie să facă angiografia renală, testul definitiv care confirmă existența stenozei renale.
- Tratează HTA cu IECA sau BRAII (cu excepția stenozelor bilaterale şi pe rinichi unic).
- Tratează concomitent ateroscleroza şi factorii de risc asociați.
- Rămâne o provocare identificarea pacienților care vor avea rezultate favorabile după revascularizația renală, în ceea ce priveşte TA şi funcția

renală. Unrinichi atrofic (<8 cm) este puțin probabil să se îmbunătățească după revascularizație.

BIBLIOGRAFIE

1. Garovic VD, Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. Circulation 2005; 112(9): 1362-1374.
2. Baumgartner I, Lerman Lo. Renovascular Hypertension: screening and modern management. Eur Heart J 2011; 32(13): 1590-1598.
3. Herrmann SMS, Textor SC. Diagnostic criteria for renovascular disease: where are we now? Nephrol Dial Transplant 2012; 27(7): 2657-2663.

III. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ENDOCRINĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

HTA endocrină reprezintă situația în care excesul hormonal are ca rezultat o creştere semnificativă clinic a TA. Din considerente practice HTA endocrină abordată în acest capitol este HTA adrenală care poate rezulta din producția excesivă de epinefrină, norepinefrină (feocromocitomul) şi mineralocorticoizi (hiperaldosteronismul primar).Numeroşi pacienți cu sindrom Cushing, acromegalie, hiperparatiroidism sau hipertiroidism prezintă HTA ca manifestare clinică în cadrul bolii endocrine, dar nu fac obiectul acestui capitol.

III.1. FEOCROMOCITOMUL

Această formă de HTA are o prevalență de numai 0,2 – 0,5% în populația de hipertensivi şi de 1% când ne referim la pacienții cu HTA rezistentă.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Feocromocitomul este o tumoră neuroendocrină cu originea în celulele cromafine din medulosuprarenală, care secretă cantități excesive de catecolamine: norepinefrină (noradrenalină) şi în mai mică masură epinefrină (adrenalină). Persistența țesutului cromafin extra-adrenal în perioada postnatală explică dezvoltarea acestei tumori şi cu alte localizări decât glanda suprarenală.Excesul de catecolamine poate fi cauză de hipertensiune arterială.

Feocromocitomul poate să apară la orice vârstă (dar majoritatea între 20 şi 50 de ani), în orice loc din organism, poate fi benign sau malign şi poate avea profile secretorii diferite, în funcție de gena anormală care a dus la apariția lui. În cazul feocromocitomului este util de reținut “regula lui 10”:
- 10% sunt bilaterale
- 10% sunt extraadrenale (când sunt localizate în afara glandelor suprarenale se numesc paragaglioame)
- 10% sunt multiple
- 10% sunt maligne

- 10% apar la copii
- s-au identificat 10 gene ca sediu al mutațiilor responsabile de apariția feocromocitomului.

În 25% din cazuri feocromocitoamele sunt familiale. Feocromocitomul poate să apară în asociere cu alte tumori endocrine, în cadrul unor sindroame endocrine ereditare: MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) tip II, alături de adenoamele paratiroidiene şi de cancerul medular tiroidian.

PATOGENIE

Celulele cromafine sunt celule neuroendocrine pe care le regăsim în medulara glandelor suprarenale şi în ganglionii din sistemul nervos simpatic.Se numesc celule cromafine deoarece pot fi vizualizate în microscopia optică după colorare cu săruri de crom.Ele derivă din crestele neurale prezente în perioada embrionară.Persistența post-natal a resturilor crestelor neurale explică existența celulelor cromafine în alte organe şi țesuturi decât cele menționate anterior: peretele vezicii urinare, prostata, ficat, şi face posibilă apariția feocromocitoamelor extraadrenale, cu localizări practic de la baza creierului până în peretele vezicii urinare. Cele mai frecvente localizări extraadrenale includ: organul lui Zuckekandl (lângă originea arterei mezenterică inferioară), peretele vezicii urinare, cord, mediastin şi glomusul carotidian.

Celulele cromafine secretă în mod normal catecolaminele epinefrină (adrenalină) şi norepinefrină (noradrenalină), hormonii responsabili de răspunsul "luptă sau fugi" al organismului. Feocromocitomul, tumora dezvoltată din aceste celule, sintetizează şi eliberează în circulația sanguină cantități crescute din aceşti doi hormoni. Secreția de catecolamine din feocromocitom nu este influențată de mecanismele care reglează sinteza şi descărcările în circulație a catecolaminelor din glanda suprarenală. Feocromocitomul nu are inervație regulatoare şi prin urmare are o sinteză permanentă. Rămâne însă neclar mecanismul descărcărilor de catecolamine din feocromocitom, emițându-se numeroase ipoteze, printre care: compresiune directă, medicamente şi modificări ale fluxului sanguin în tumoră.

Manifestările clinice din feocromocitom sunt determinate de excesul de catecolamine.Descărcările de catecolamine pot fi permanente sau intermitente, explicând simptomele posibil intermitente şi crizele hipertensive pe care le au pacienții cu feocromocitom.

Efectele biologice ale catecolaminelor se realizează prin stimularea receptorilor α- şi β-adrenergici:

- efecte α-adrenergice: creşterea TA, creşterea contractilității miocardice, glicogenoliză, gluconeogeneză, relaxare intestinală.
- efecte β-adrenergice: creşterea frecvenței cardiace şi a contractilității miocardice.

Datorită excesului permanent de NA receptorii arteriali sunt saturați şi permanent stimulați. Nu mai rămân receptori "liberi" şi nici rezervă vasoconstrictoare pentru a face posibilă vasoconstricția arterială suplimenatară, în scopul adaptării presiunii arteriale la schimbarea poziției. Altfel spus, este epuizată rezerva vasoconstrictoare adaptativă a arterelor. Astfel se explică hipotensiunea arterială ortostatică severă şi simptomatică pe care o au unii dintre pacienții cu feocromocitom.

Majoritatea feocromocitoamelor secretămai multă noradrenalină decât adrenalină, în timp ce medulosuprarenala normală secret predominant adrenalina.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

HTA în feocromocitom poate fi permanentă, permanentă cu paroxisme sau paroxistică.

Triada simptomatică clasică din feocromocitom cuprinde:

1. palpitații - datorită tahicardiei
2. cefalee – cu instalare bruscă
3. transpirații – transpirații profuze, care nu au un factor cauzal (ex: caldură, efort).

Aceste simptome sunt paroxistice şi acompaniază criza hipertensivă, care de multe ori are un caracter brutal şi este severă. Crizele din feocromocitom pot sădureze de la 15 minute până la câteva ore. Factorii care pot precipita o criză de feocromocitom includ:

- Inducția anesteziei
- Medicamente (ex: metoclopramid, opiacee, betablocante, antidepresive triciclice, cocaina)
- Efortul
- Palparea abdominală sau alte compresiuni
- Frigul

- Naşterea

Alte simptome, care apar în special în puseul acut, includ paloare, greață, atac de panică.

Feocromocitomul – "the great mimic". Datorită variatelor manifestări clinice pe care le poate îmbrăca, şi confuzia posibilă cu alte boli, feocromocitomul este unul dintre "marii imitatori" din medicină:

- Flushing, greață, oboseală, scădere în greutate
- Hipotensiune ortostatica
- Aritmii
- Sincopă mictională
- Durere abdominală şi constipație
- Durere toracică care mimează infarctul miocardic
- Diabet zaharat
- Febră (hipermetabolism)

Cardiomiopatia catecolaminică sau miocardita adrenergică din feocromocitom.

Catecolaminele şi produşii lor de oxidare au efecte directe (mediate de receptori şi toxice) asupra miocardului cu apariția disfuncției contractile şi a aritmiilor. În tabloul clinic apar edemul pulmonar acut, şocul cardiogen şi chiar stopul cardiac.Enzimele de citoliză miocardică sunt crescute ca într-un sindrom coronarian acut.Ecg înregistrează supra- sau subdenivelări ale segmentului ST, unde T negative. Aspectele clinice şi morfologice sunt similare cu cele din cardiomiopatia de stress (Takotsubo). Recunoaşterea cardiomiopatiei catecolaminice este importantă pentru minimizarea morbidității şi mortalității.

b. Explorări paraclinice

Diagnosticul feocromocitomului depinde de evidențierea excesului de catecolamine.Cele mai specifice metode se bazează pe determinarea produşilor de metabolism ai adrenalinei şi ai noradrenalinei în sângele venos periferic şi în urină. (Fig.1).

Metanefrinele plasmatice. Conform cunoştințelor actuale, cel mai bun test pentru excluderea feocromocitomului constă în măsurarea metanefrinelor plasmatice. Prin metanefrine se înțeleg cei doi metaboliți rezultați sub acțiunea enzimei COMT: metanefrina (din adrenalină) şi normetanefrina (din noradrenalină). Dacă nivelele sunt normale nu se mai susține ipoteza de feocromocitom.Pentru a susține diagnosticul de feocromocitom, trebuie ca nive-

lele metanefrinelor plasmatice să fie de cel puțin 4 ori mai mari decât valorile normale (normal: metanefrina <90 pg/ml, normetanefrina <200pg/ml).

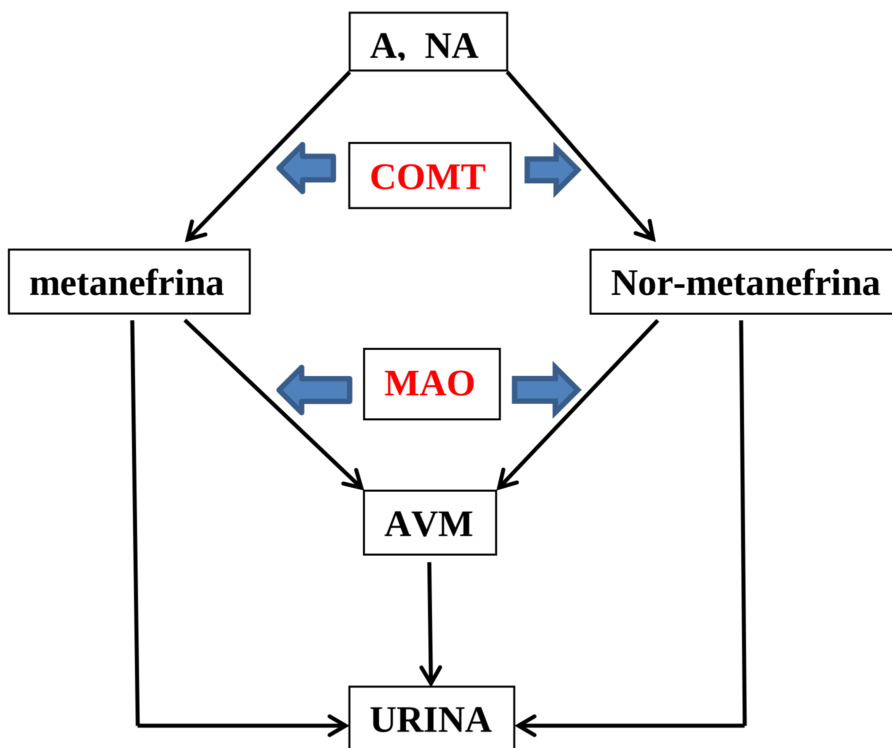


Fig.1. Reprezentarea schematica a metabolismului catecolaminelor (A=adrenalina, NA=noradrenalina, COMT=catechol-O-metiltransferaza, MAO=monoaminoxidaza, AVM=acidul vanilmandelic)

Metanefrinele urinare. Dozarea se realizează din urina din 24 de ore. Se preferă dozarea metanefrinelor urinare la pacienții cu probabilitate clinică redusă de feocromocitom precum şi la cei cu valori la limită a metanefrinelor plasmatice (deoarece specificitatea este mai bună decât a metanefrinelor plasmatice).

Acidul vanilmandelic urinar. Dozarea acestuia în urina din 24 de ore a constituit mult timp testarea de referință pentru diagnosticul feocromocitomului. Utilizarea acestui test a scăzut odată cu introducerea testelor pentru metanefrine. Rezultatul obținut este influențat de multipli factori alimentari, medicamentoşi şi bioumorali iar obținerea unor valori normale ale AVM urinar nu exclude prezența feocromocitomului. Relevanța este mai mare dacă recolta-

rea urinii pentru dozarea AVM se face în timpul unei crize hipertensive. Pentru a avea valoare diagnostică trebuie ca valorile AVMsă depaşească 20 mg/24 ore.

c. Metode imagistice

Feocromocitomul este o tumoră cu dimensiuni relativ mari (centimetri), bine delimitată, ce poate fi detectată printr-o varietate de tehnici imagistice

Ecografia abdominală, având ca țintă glandele suprarenale, poate fi o metodă accesibilă şi ieftină de screening.

Tomografia computerizată (CT) este explorarea imagistică de primă intenție la pacienții cu explorări bioumorale pozitive pentru feocromocitom, având o limită de detecție de cel puțin un centimetru şi o acuratețe de 85 – 95% pentru detecția maselor adrenale.

Rezonanta magnetică nucleară (RMN) se preferă la copii şi femei gravide şi are o sensibilitate de 100% pentru detecția feocromocitomului adrenal.

Scintigrafia cu I^{131}sau cu meta-iodobenzil-guanidină marcată cu I^{131}(MIGB)este uneori necesară pentru localizarea tumorii.

d. Sinteza diagnosticului

Etapele diagnosticului de feocromocitom pornesc de la suspiciunea clinică, continuă cu confirmarea bioumorală a excesului de catecolamine şi apoi cu diagnosticul topografic.

Diagnosticul clinic porneşte de la câteva particularități ale HTA:

- HTA + paroxisme severe
- HTA + tahicardie
- HTA + febră
- HTA + transpirații profuze

Diagnosticul biochimical excesului de catecolamine:

- Metanefrine urinare
- Metanefrine plasmatice

Diagnosticul topografic, adică localizarea feocromocitomului:

- Tomografie computerizată (recomandare de primă intenție)
- RMN
- Scintigrafie

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul HTA din feocromocitom se face utilizând:

a. mijloace nonfarmacologice - comune tratamentului oricarei hipertensiuni arteriale.

b. mijloace farmacologice – tratamentul medicamentos al HTA.

Tratamentul HTA din feocromocitom are la bază blocarea receptorilor α arteriali.

α-blocantele folosite în tratament sunt Prazosin (Minipress), Doxazosin (Cardura), Terazosin (Hytrin).

Doar după α blocada corespunzatoare se poate începe un β-blocant, de preferat unul neselectiv: Propranolol, dar şi Atenolol, Metoprolol. În cazul nerespectării acestei reguli şi începerea prematură a β-blocantelor, se poate precipita o criză hipertensivă datorită stimulării unilaterale a receptorilor α prin catecolamine, fără posibilitatea unui contrabalans vasodilatator ce ar fi trebuit să fie realizat de receptorii β.Utilizarea α+β blocantelor precum Labetalolul este posibilă, dar controversată. În cazul în care α şi β-blocantele nu sunt suficiente, se pot asocia alte categorii de antihipertensive.

Tratamentul crizei hipertensive din feocromocitom se face cu Fenoxibenzamină pe cale parenterală: piv 1mg/kg, in 200-500 ml ser fiziologic, în timp de 2 ore. Fenoxibenzamina este un antagonist neselectiv al receptorilor α, respectiv blochează (ireversibil) atât receptorii α_1 postsinaptici cât şipe cei α_2 presinaptici. Are ca efect secundar tahicardie reflexă şi uneori necesită administrarea concomitentă a unui β-blocant. Există şi Fenoxibenzamină conditionată în comprimate (10 mg/comprimat), pentru administrarea orală, dar nu se foloseşte în tratamentul pe termen lung al HTA din cauza efectelor secundare: hipotensiune arterială ortostatică simptomatică, tahicardie, iritație gastro-intestinală, etc.

c. tratamentul chirurgical – adrenalectomia.

Rezecția chirurgicală a tumorii este tratamentul de elecție şi de obicei vindecăhipertensiunea. În prezent adrenalectomia se realizează pe cale laparoscopică. Mortalitatea operatorie este de 2-3% atunci când intervenția este realizată de un chirurg şi un anestezist experimentați. Este important ca înaintea intervenției chirurgicale pacientul să primeasca tratament intensiv α-blocant şi β-blocant, să fie stabilizat ca TA şi puls, pentru a împiedica apariția unei crize de feocromocitom declanşată de manipularea tumorii intraoperator.

PROGNOSTIC

Majoritatea pacienților cu feocromocitom benign îndepărtat chirurgical se vindecă.Există totuşi posibilitatea de recidivă a tumorii în 10% din cazuri.Unii pacienți rămân hipertensivi şi postoperator.

MESAJE FINALE

- Feocromocitomul este un paragangliom intraadrenal; nomenclatura actuală rezervă termenul de “feocromocitom” pentru paraganglioamele cu origine adrenală.
- Dozările metanefrinelor plasmatice sau urinare reprezintă metodele de screening.
- Explorările pentru localizarea tumorii se justifică doar în cazurile cu mare probabilitate clinică şi/sau cu evidențe biochimice pentru feocromocitom.
- CT şi RMN detectează tumora dar nu oferă date care să o identifice ca fiind feocromocitom.
- Chirurgia laparoscopică este tratamentul de elecție. Blocada receptorilor α preoperator este obligatorie.

BIBLIOGRAFIE

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(6): 1915-1942.
2. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. Clin Chem 2011;57(3):411-420.
3. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. Nature Clinical Practice Endocrinology & Methabolism 2007; 2(3): 92-102.

III.2. HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR

CONSIDERAȚII GENERALE

Dacă în trecut era considerat o raritate, hiperaldosteronismul primar (HAP)este astăzi recunoscut a fi una dintre cele mai comune cauze de HTA secundară.În 1956, Conn a fost primul care a caracterizat boala. Sindromul Conn descris inițial se referea la forma de hiperaldosteronism primar prin adenom (aldosteronom suprarenal – tumoră suprarenaliană benignă secretantă de aldosteron).Datele actuale indică o prevalență de 5 – 15% a HAP la pacienții hipertensivi. Procentul este şi mai mare dacă ne referim la pacienții cu HTA rezistentă la tratament.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Hiperaldosteronismul primar (cunoscut şi sub denumirea de aldosteronism primar) este o afecțiune endocrină caracterizată printr-o supra-producție autonomă de aldosteron din glandele suprarenale (corticosuprarenala) şi este o cauză frecventă de HTA secundară.

Hiperaldosteronismul primar poate să apară ca urmare a uneia din urmatoarele două tipuri de modificări suprarenaliene:

- *Adenom* suprarenal(APA = aldosteron producing adenoma) sau aldosteronom;
- *Hiperplazie* suprarenaliană idiopatică bilaterală, micro- sau macronodulară (IAH = idiopatic adrenal hyperplasia).

Hiperaldosteronismul primar prin IAH este mai frecvent decât cel prin APA (75%, respectiv 25%). Diferențierea dintre cele două forme este esențială, deoarece tratamentul de elecție este diferit pentru fiecare dintre ele. În timp ce APA se îndepărtează chirurgical, IAH se tratează medical, cu antagonişti de aldosteron.

Cazurile de hiperaldosteronism primar pot fi sporadice sau familiale.Nu s-au descoperit cauzele cazurilor sporadice, fie prin APA fie prin IAH.Cazurile familiale de hiperaldosteronism au cauză genetică.

PATOGENIE

Aldosteronul este cel mai puternic mineralocorticoid produs în zona glomerulară a corticosuprarenalei. În rinichi, acționează la nivelul tubilor

distali, de unde reține Na^+ prin schimb cu ionii de K+ şi H^+. Secreția de aldosteron este reglată în principal de sistemul renină-angiotensină.

În hiperaldosteronismul primar, secreția de aldosteroneste crescută şi autonomă, adicăindependentă de mecanismele regulatoare. Excesul de aldosteron creşte retenția renală de apă şi Na^+, rezultând o creştere a volumului sanguin circulant şi consecutiv, se inhibă secreția de renină. Eliminarea în exces a ionilor de K^+ şi H^+ are drept consecință o hipoK^+-emie cu hiperK^+-urie şi alcaloză metabolică. Rezultă o HTA hipoK^+-emică şi hiporeninemică (de fapt activitatea reninei plasmatice este aproape nulă şi nestimulabilă), care asociază hiperNa^+-emie şi hipervolemie.

Manifestările clinice ale hipoK^+-emiei la nivelul diferitelor organe/sisteme includ:

- rinichi: nicturie şi poliurie prin nefropatie tubulo-interstitială hipoK^+-emică.
- sistem neuro-muscular: parestezii, astenie musculară, paralizie tranzitorie, tetanie.
- sistem digestiv: pareza musculaturii netede intestinale, care determină încetinirea tranzitului intestinal.
- sistem cardio-vascular: modificări ecg de hipoK^+-emie (unde T negative, interval QT lung), extrasistole ventriculare.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

HTA este de obicei sistolo-diastolică, cu valori moderat crescute. Unii pacienți au HTA rezistentă la tratament. Deşi hipervolemici, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu au edeme.

Simptome de hipoK^+-emie: nicturie, oboseală musculară şi paralizii tranzitorii, constipație, meteorism abdominal, palpitații (extrasistole ventriculare).

b. Explorări paraclinice

Testele inițiale de laborator evidențiază diselectrolitemia:

- În sangele venos periferic:

- hipoK^+-emie (K^+ plasmatic <3,5 mmol/l)
- hiperNa^+-emie (Na^+ plasmatic >142 mmol/l)
- alcaloză metabolică (RA plasmatică>31 mmol/l)

Practic, hipoK^+-emia se evidentiază la cel mult o treime din pacienții cu hiperaldosteronism primar, probabil la cazurile mai severe. Mai frecventă este situația de hipoK^+-emie indusă de tratamentul diuretic în doze uzuale.

- În urină:

- kiperK^+-urie (K^+ urinar >30 mmol/24 ore)

Teste specifice:

- aldosteronul plasmatic crescut (>15 ng/dl)
- activitatea reninei plasmaticefoarte scăzută (ARP <1ng/ml/h) şi nestimulabilă (la testele de stimulare cu Furosemid sau prin ortostatism).
- raportul aldosteron plasmatic/ARP >20.
- testul de supresie cu 25 mg de Captopril. La indivizii normali Captoprilul inhibă conversia angiotensinei I în angiotensină II şi consecutiv scade secreția de aldosteron. La bolnavii cu hiperaldosteronism primar nivelele plasmatice de aldosteron nu scad cu Captopril.
- aldosteronul urinar crescut (>14 mcg/24 ore).

c. Metode imagistice

Tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (secțiuni la 2-2,5 mm), cu contrast. APA, spre deosebire de feocromocitom, au dimensiuni mici. Metoda tomografiei computerizate permite detecția aldosteroloamelor cu diametre de cel puțin 1 cm şi deasemenea detecția hiperplaziei idiopatice a glandelor suprarenale.

Rezonanța magnetică nucleară nu este superioară tomografiei computerizate cu contrast pentru vizualizarea glandelor suprarenale.

d. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul definitiv şi complet al unui HAP parcurge urmatoarele etape:

1. suspiciunea clinică: HTA hipoK^+-emică.
2. diagnosticul HAP: confirmarea *nivelelor crescute de aldosteron* şi a *scăderii majore a ARP*.
3. diagnosticul topografic (lateralizarea): Termenul de lateralizare înseamnă localizarea cu precizie a sursei secreției crescute de aldosteron în una din cele două glande suprarenale. Distincția între hipersecreția unilaterală şi cea bilaterală este vitală, ținând cont de opțiunile diferite de tratament pentru fiecare dintre ele. *CT* sau *RMN* identifică APA unilateral. Dacă imagistica nu detectează cu certitudine modificarea în una din cele două glande suprarenale, se face catete-

rizarea bilaterală a venelor renale şi *dozarea aldosteronului in venele suprarenale* de ambele părți. Deşi este invazivă şi costisitoare, aceasta este procedura de elecție pentru diferențierea formelor unilaterale de cele bilaterale ale HAP şi este de multe ori necesara înainte de a planifica intervenția chirurgicală.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Scopurile principale ale tratamentului în HAP sunt: 1. Normalizarea TA; 2. Corecția nivelelor serice de K^+; 3. Normalizarea nivelelor de aldosteron seric. Aceste deziderate se realizează prin:

a. Măsuri nonfarmacologice - comune cu tratamentul nonfarmacologic al celorlalte
forme de hipertensiune arterială.

b. Măsuri farmacologice - tratamentul medicamentos are câteva particularități.

În primul rând, se prefer un antagonist de aldosteron: spironolactonă 25-100 mg/zi, cu alternativa eplerenonă 50-200 mg/zi. Unde este posibil se poate utiliza canrenona (metabolit activ alspironolactonei) sau canrenoatul de potasiu. Alți agenți antihipertensivi ce pot fi utilizați includ: amilorid (economisitor de K^+) 5-10 mg/zi, blocantele canalelor de calciu (dihidropiridine: Nifedipina), inhibitorii enzimei de conversie şi blocantele receptorilor AII. Tratamentul medicamentos este de elecție la pacienții cu IAH şi este obligatoriu înainte de intervenția chirurgicală în cazurile cu APA şi la pacienții care refuză intervenția chirurgicală.

c. Tratament chirurgical

Adrenalectomia unilaterală pe cale laparoscopică este tratamentul de elecție pentru APA şi pentru hiperplazia unilaterală. Normalizarea TA şi a K^+ plasmatic se obțin la 50-70% dintre pacienții operați.

MESAJE FINALE

- Hiperaldosteronismul primar trebuie suspectat la hipertensivii cu hipoK^+-emie, în absența sdr. Cushing.
- Testele inițiale includ măsurarea aldosteronului plasmatic şi a activității reninei plasmatice.
- Tomografia computerizată şi RMN au aceeaşi sensibilitate de detecțiea aldosteronomului şi aceleasi limite în diferențierea APA-IHA.

- Lateralizarea HAP necesită dozarea aldosteronului în venele suprarenale (cateterism cardiac).
- Tratamentul medical cu Spironolactonă este de elecție pentru IAH, iar adrenalectomia unilaterală laparoscopică este tratamentul de elecție pentru APA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, Diagnosis and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(9): 3266-3281.
2. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension 2003; 42(2): 161-165.
3. Wu V-C, Chao C-T, Kuo c-c, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. Acta Nephrol 2012; 26(3): 111-120.

IV. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE SARCINĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Hipertensiunea arterială în sarcină rămâne o cauză majoră de mortalitate şi morbiditate maternă, fetală şi neonatală. Este cunoscut faptul că femeile care dezvoltă HTA în sarcină au un risc crescut de a prezenta complicații precum accidente cerebrovasculare, insuficiență cardiacă, abruptio placentae sau coagulare intravasculară diseminată, dar studiile efectuate în ultimii ani au adus dovezi care demonstrează că pacientele cu sarcini complicate cu hipertensiune arterială prezintă ulterior un risc mai crescut pentru bolile cardiovasculare comparativ cu cele cu sarcini normale. Acest risc se menține şi la distanță după sarcinile complicate, în special pentru evenimente cardio şi cerebrovasculare şi, parțial acest risc se explică prin faptul că HTA de sarcină şi bolile cardiovasculare au în comun câțiva factori de risc precum obezitatea, diabetul zaharat sau boala renală cronică.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Ghidul Societății Europene de Cardiologie de management şi tratament al bolilor cardiovasculare în sarcină defineşte hipertensiunea arterială de sarcină ca valori ale tensiunii arteriale sistolice ≥ 140 mmHg sau diastolice ≥ 90 mmHg sau o creştere cu > 30 mmHg a valorilor sistolice sau cu > 15 mmHg a celor diastolice față de valoarea TA dinaintea sarcinii şi este clasificată în **HTA *uşoară-moderată*** (valori cuprinse între 140-159/90-109 mmHg) sau ***severă*** (cu valori ale TA ≥ 160/110 mmHg). Valorile tensionale crescute trebuie confirmate în cel puțin două ocazii diferite, folosind sfigmomanometrul cu mercur sau dispozitive de monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale. Este demonstrată superioritatea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în diagnostic, comparativ cu măsurarea aleatorie, în cabinet, a acesteia.

HTA în sarcină cuprinde mai multe entități:

- HTA preexistentă sarcinii;
- HTA gestațională;
- HTA preexistentă la care se suprapune HTA gestațională cu proteinurie;
- HTA antenatală neclasificabilă.

Hipertensiunea arterială preexistentă sarcinii: HTA preexistentă sarcinii complică până la 1-5% dintre sarcini şi este definită ca valori ale TA≥140/90 mmHg care fie preced sarcina, fie apar în primele 20 de săptămâni de gestație. De obicei, această formă de HTA persistă > 42 de zile postsarcină şi se poate asocia cu proteinurie. Femeile hipertensive nediagnosticate anterior sarcinii pot părea normotensive în primul trimestru datorită modificărilor fiziologice de scădere a valorilor tensionale la începutul gestației, mascând, astfel, diagnosticul de HTA preexistentă şi putând fi interpretată ca HTA gestațională.

Hipertensiunea gestațională: HTA gestațională este o hipertensiune indusă de sarcină, care poate evolua cu sau fără proteinurie, şi este întâlnită în 6-7% din cazuri. Se asociază cu proteinurie semnificativă de ≥ 0,3 g/24h şi mai este cunoscută şi sub numele de preeclampsie. HTA gestațională apare după săptămâna 20 de sarcină şi, în majoritatea cazurilor, dispare în 42 zile după naştere.

Preeclampsia este un sindrom specific sarcinii ce apare în perioada mijlocie a gestației şi este definită ca apariția de novo a hipertensiunii însoțită de proteinurie semnificativă (>0,3 g/24h) şi apare în 5-7% dintre sarcini, dar cu o frecvență de 25% la femeile cu hipertensiune arterială preexistentă sarcinii.

Factorii de risc pentru preeclampsie sunt: sarcinile multiple, prima sarcină, mola hidatiformă, diabetul zaharat. Se asociază cu insuficiență placentară şi este una dintre cele frecvente cauze de prematuritate, asumându-şi 25% dintre nou-născuții cu greutate foarte mică la naştere (<1500 g).

Simptomele şi semnele unei preeclampsii severe includ:

- dureri în hipocondriul drept/ epigastru determinate de edemul şi hemoragiile hepatice;
- cefalee însoțită de tulburări vizuale (determinate de edemul cerebral);
- hiperreflexie;
- convulsii;
- sdr. HELPP: hemoliză;
- creşterea enzimelor hepatice;
- scăderea numărului de trombocite.

Cum proteinuria poate fi o manifestare tardivă a preeclampsiei, ea trebuie suspectată atunci când o hipertensiune de novo se asociază cu cefalee, tulburări de vedere, dureri abdominale sau teste de laborator anormale, în special

scăderea trombocitelor sau creşterea enzimelor hepatice. Deci managementul preeclampsiei constă, în primul rând, în diagnosticul precoce al acestei afecțiuni şi, ulterior, în eliminarea placentei, ce reprezintă tratamentul curativ.

HTA preexistentă sarcinii cu HTA gestațională supraadăugată cu proteinurie: Când hipertensiunea preexistentă se asociază cu o creştere şi mai accentuată a valorilor tensionale plus proteinurie > 3 g/zi în urina pe 24 h după săptămâna 20 de sarcină, se defineşte ca HTA prexistentă la care se adaugă HTA gestațională cu proteinurie.

Hipertensiunea antenatală neclasificabilă: Atunci când valorile tensionale crescute se înregistrează pentru prima dată în primele 20 de săptămâni de sarcină, este vorba despre o HTA antenatală neclasificată, în acest caz o reevaluare după 42 de zile postpartum fiind necesară. Dacă valorile tensionale se mențin crescute şi după 42 de zile de la naştere, atunci este vorba despre o HTA preexistentă, iar, dacă valorile TA se normalizează, se încadrează în tipul 2, de HTA gestațională.

Deşi studiile toate studiile recente au recunoscut hipertensiunea arterială de sarcină ca un factor important în creşterea riscului cardiovascular, mecanismele patogenice sunt puțin cunoscute.

I. Modificările hemodinamice fiziologice în timpul sarcinii includ expansiunea volumului sangvin, creşterea debitului cardiac şi scăderea rezistențelor vasculare sistemice.

Volumul sangvin creşte începând cu săptămâna a 6-a de sarcină, într-un ritm alert până în săptămâna 28, ulterior lent până la termen, pe seama volumului plasmatic şi eritrocitar. *Volumul plasmatic* creşte în medie cu 50% față de nivelul pregestațional înregistrându-se variații interindividuale mari (creşteri între 20 şi 80%), dar cu un grad similar al intensității hipervolemiei la aceeaşi persoană în sarcini diferite. Creşterea volumului sangvin este mai importantă în sarcinile multiple față de cele cu făt unic şi la multipare față de primipare.

În paralel are loc şi creşterea progresivă a *volumului eritrocitar*; variind între 17 şi 40%, disproporționat față de creşterea volumului plasmatic, ducând la hemodiluție, şi realizând tabloul biologic de ”anemie fiziologică” de sarcină. Hematocritul scade până în săptămâna 30 de sarcină, ulterior crescând până la o valoare normală.

Mecanismul hipervolemiei este multifactorial, în primul rând fiind implicați hormonii steroizi placentari. Estrogenii produc retenție hidrosalină, atât

prin acțiune directă la nivel renal, cât şi prin creşterea producției hepatice de substrat al reninei. Se înregistrează astfel o creştere a nivelului plasmatic al reninei, sintetizată atât la nivel hepatic, cât şi uterin, cu hiperaldosteronism şi retenție secundară de apă şi de sodiu. Şi alți hormoni cu nivel crescut în sarcină duc la creşterea volumului plasmatic prin retenție hidrosalină: dezoxicorticosteron, prostaglandine, prolactină, hormonul lactogen placentar, hormonul de creştere.

Creşerea volumului sangvin în sarcină are rol important în facilitarea schimburilor materno-fetale de gaze sangvine, nutrienți şi metaboliți şi reduce impactul pierderilor sangvine materne din timpul naşterii.

Debitul cardiac începe să crească în săptămâna 5 de sarcină, cu un maxim în săptămâna 24, când atinge un nivel crescut cu 45%, ce se menține până la naştere. Creşterea debitului cardiac se realizează prin :

- creşterea volumului-bătaie, care începe în săptămâna 8, este maxim în săptămâna 20 şi scade uşor după săptămâna 38;
- creşterea frecvenței cardiace, care începe în săptămâna 5 şi este maxim în săptămâna 32. Alura ventriculară creşte cu 10-20 bătăi/minut, frecvența cardiacă medie fiind de 78-89/minut.

Rezistențele vasculare înregistrează o scădere în primele două trimestre ale sarcinii prin următoarele mecanisme:

- vasodilatația mediată de oxidul nitric, fiind demonstrată o creştere a activității oxid nitric-sintetazei, indusă de estrogeni şi de încărcarea volemică;
- vasodilatația realizată de creşterea prostaciclinei;
- scăderea rigidității şi creşterea complianței aortei;
- dezvoltarea circulației placentare de joasă presiune şi volum crescut.

Astfel, are loc o scădere a tensiunii arteriale, mai ales pe seama valorilor diastolice, cele mai mici valori înregistrându-se în săptămânile 22-24, apoi cu revenire lentă în trimestrul III până la nivelul anterior sarcinii.

În timpul sarcinii, au loc modificări structurale ale peretelui vascular, care constau în:

- fragmentarea fibrelor elastice din tunica medie de către elastazele circulante;

- scăderea sintezei colagenului indusă de relaxină, hormon cu nivel crescut în sarcină;
- scăderea depozitării colagenului în tunica medie a arterelor musculare mari şi medii indusă de estrogeni;
- accelerarea depozitării de proteine noncolagenice în aortă, fenomen indus de creşterea progesteronului şi demonstrat în studiile pe animale de laborator.

II. Modificări hemodinamice patologice în sarcină

Deşi mecanismele de apariție a HTA de sarcină sunt puțin cunoscute există câteva modificări comune între această patologie şi celelalte afecțiuni hipertensive, disfuncția endotelială, modificări metabolice stressul oxidativ, răspunsul inflamator şi hipercoagulabilitatea.

Disfuncția endotelială. S-a demonstrat că disfuncția endotelială are un rol crucial în patogeneza preeclampsiei. Deficiența de oxid nitric şi fenomenul de downregulation a altor mediatori precum fibronectina, factorul von Willebrand, P selectina, factorul de necroză tumorală contribuie la agravarea vasoconstricției generalizate demonstrată în preeclampsie.

Modificări metabolice. Obezitatea, creşterea rezistenței la insulină şi modificările profilului lipidic, observate în sarcinile complicate cu preeclampsie, sunt factori de risc clasici ai bolilor cardiovasculare. Creşterea în special a moleculelor de LDL mici şi dense şi a trigliceridelor cu risc crescut de aterogeneză a fost descrisă la femeile cu HTA de sarcină la fel ca şi la pacienții cu boală coronariană. Particulele de LDL mici şi dense sunt rapid oxidate, iar nivelul peroxidazei lipidice este mult crescut în preeclampsie. Particulele de LDL oxidate sunt încorporate în macrofage pentru a forma celulele spumoase, producând astfel aterogeneză ”acută” în patul placentar, fapt caracteristic sarcinilor complicate cu preeclampsie. Studiile recente au identificat leptina, un hormon derivat din adipocite implicat în creşterea sațietății, ca marker al creşterii riscului cardiovascular prin promovarea agregării plachetare. Nivelurile crescute de leptină au fost demonstrate la pacientele cu preeclampsie.

Stresul oxidativ. În preeclampsie, ca şi în ateroscleroză, stresul oxidativ rezultă din generarea de radicali liberi de oxigen ce contribuie la disfuncția endotelială. Dovezi ale stresului oxidativ crescut în preeclampsie constau în creşterea activității lipidperoxidazei, însoțită de scăderea activității enzimelor antioxidante (superoxid dismutaza şi glucoză 6 fosfat dehidrogenaza), scăderea

nivelurilor plasmatice de ascorbat şi creşterea capacității celulelor placentale de a genera specii reactive de oxigen. Un studiu pilot, efectuat asupra eficacității tratamentului cu vitamina C şi E în sarcină, a demonstrat o scădere importantă a biomarkerilor preeclampsiei şi scăderea ratei de apariție a complicațiilor natale la aceste paciente. Pe de altă parte, un studiu randomizat pe femei cu risc crescut de apariție a preeclampsiei a demonstrat că administrarea de vitamine antioxidante nu previne această patologie, ba chiar creşte riscul de greutate scăzută la naştere. De asemenea, datele despre folosirea antioxidanților în prevenirea bolii coronariene sunt discordante.

Răspunsul inflamator. Similar cu ateroscleroza, adeziunea leucocitelor la endoteliu are un rol important în creşterea inflamației şi a fost demonstrată în preeclampsie. Răspunsul inflamator este o adaptare fiziologică în sarcina normală şi reprezintă reacția imună maternă la antigenii fetali, dar în preeclampsie acest răspuns este exagerat, fapt demonstrat prin creşterea nivelului neutrofilelastazei, moleculelor de adeziune celulară 1, factorului de necroză tumorală şi interleukinei 6. De asemenea, la fel ca şi în bolile cardiovasculare, niveluri crescute ale proteinei C reactive au fost demonstrate şi în preeclampsie.

Hipercoagulabilitatea. Studiile au demonstrat o creştere a expresiei proteinelor procoagulante (activatorul tisular al plasminogenului, factorul von Willebrand, fibronectina, homocisteina, proteina C şi S) la femeile cu preecampsie. Interacțiunea dintre statusul procoagulant şi disfuncția endotelială este complexă deoarece cele două mecanisme se potențează reciproc, rezultând un efect cumulativ distrugător la nivel vascular. S-a demonstrat faptul că niveluri crescute ale proteinei C activate, deficiența de proteină S, anticorpii anticardiolipinici, factorul V Leiden şi hiperhomocisteinemia au o incidență mai mare la femeile cu istoric de preeclampsie, comparativ cu cele cu sarcini normale. Similar, niveluri crescute ale factorilor procoagulanți au fost asociați cu creşterea riscului cardiovascular.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Simptomele şi semnele unei preeclampsii severe includ:

- dureri în hipocondriul drept/ epigastru determinate de edemul şi hemoragiile hepatice;
- cefalee însoțită de tulburări vizuale (determinate de edemul cerebral);

- hiperreflexie;
- convulsii.

b. Paraclinic

Măsurarea ambulatorie a tensiunii arteriale este mult mai fidelă decât valorile măsurate în cabinetul medical şi confirmă diagnosticul de HTA de sarcină dacă înregistrarea evidențiază valori ale TAS ≥ 140 mmHg sau TAD ≥ 90 mmHg.

Investigațiile de laborator de bază recomandate în urmărirea pacientelor cu hipertensiune arterială de sarcină includ:

- sumarul de urină;
- proteiuria / 24h;
- hemoleucograma;
- enzimele hepatice;
- creatinina serică;
- acidul uric.

Cum proteinuria poate fi o manifestare tardivă a preeclampsiei, ea trebuie suspectată atunci când o hipertensiune de novo se asociază cu cefalee, tulburări de vedere, dureri abdominale sau teste de laborator anormale, în special scăderea trombocitelor sau creşterea enzimelor hepatice monitorizarea Doppler a fluxului arterelor uterine poate fi utilă după săptămâna a 16-a de sarcină pentru a detecta hipoperfuzia uteroplacentară, care se asociază cu un risc crescut de preeclampsie.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Majoritatea femeilor cu HTA preexistentă prezintă în cursul sarcinii valori tensionale uşor până la moderat crescute şi au un risc scăzut pentru complicații cardiovasculare severe pe parcursul sarcinii. Cele mai multe paciente cu tratament antihipertensiv preexistent sarcinii îşi pot întrerupe medicația în prima jumătate a sarcinii datorită scăderii fiziologice a valorilor TA în această perioadă. Oricum, necesită o monitorizare atentă şi reluarea tratamentului se impune dacă este necesar.

a. Non-farmacologică trebuie luată în considerare la valori tensionale de 140-150 / 90-99 mmHg şi include o monitorizare atentă a valorilor tensionale, limitarea activității şi repaus la pat în poziție lateral stângă. O dietă fără restricție de sare este recomandată, în special, în apropierea naşterii, pentru a nu induce o

scădere importantă a volumului intravascular. Suplimentarea dietei cu Ca 1 g/zi pe perioada sarcinii scade riscul de preeclampsie în special la femeile cu risc crescut, dar dovezile privind rolul Ca în prevenirea hipertensiunii de sarcină sunt contradictorii. De asemenea, nu există dovezi pentru administrarea uleiului de peşte sau al vitaminelor cu rol de prevenție al hipertensiunii gestaționale. O doză mică de acid acetilsalicilic (75-100 mg/zi) se recomandă femeilor cu antecedente de preeclampsie precoce, în primele 28 de săptămâni. În sarcină nu se recomandă scăderea în greutate pentru femeile obeze, deoarece poate conduce la greutate neonatală mică.

b. Farmacologică. Tratamentul medicamentos al HTA în sarcină se impune la valori tensionale sever crescute, dar este controversat în hipertensiunea moderată, pentru că o scădere a valorilor TA poate duce la hipoperfuzie placentară, ce periclipează dezvoltarea fătului. Singurul studiu al tratamentului HTA în sarcină a fost efectuat cu α metildopa în urmă cu peste 30 de ani. Femeile cu tratament antidepresiv preexistent sarcinii îşi pot continua tratamentul cu excepția inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor angiotensinei şi inhibitorii direcți ai reninei care sunt contraindicați pe perioada sarcinii datorită fetotoxicității severe, în special în trimestrele 2 şi 3.

α metildopa este drogul cel mai indicat pentru tratamentul pe termen lung al HTA în cursul sarcinii. Labetalolul (α / β blocant) se poate administra i.v. în hipertensiunea severă. De asemenea, şi metoprololul este recomandat. Blocantele de canale de calciu (ex: nifedipina p.o. sau isradipina i.v.) sunt medicamente de linia a doua în tratamentul hipertensiunii. Ele pot fi administrate în urgențele hipertensive. Sulfatul de magneziu induce hipotensiune maternă şi hipoxie fetală, dar este medicamentul de elecție în tratamentul preeclampsiei. Diureticele trebuie evitate pentru că induc scăderea debitului sanguin placentar şi nu sunt recomandate în preeclampsie.

Tratamentul hipertensiunii uşoare – > moderată:

Beneficiile şi riscurile tratamentului antihipertensiv la valori uşoare-moderate ale TA (140-169/90-109 mmHg) sunt controversate. Ghidul ESC/ESH recomandă tratamentul antihipertensiv la femeile cu valori ale TA > 140/90 mmHg şi: hipertensiune gestațională (cu sau fără proteinurie); hipertensiune preexistentă cu hipertensiune gestațională suprapusă; hipertensiune cu afectare subclinică de organ sau simptomatică în cursul sarcinii.

În orice alte circumstanțe, valorile tensionale de la care se impune tratament, recomandate de ghidul ESH/ESC sunt de 150 mmHg pentru TA sistolică şi 95 mmHg pentru TA diastolică.

Tratamentul hipertensiunii severe:

Nu există un acord în ceea ce priveşte definiția hipertensiunii arteriale severe în sarcină, dar, totuşi, o valoare a TA sistolice ≥ 170 mmHg şi diastolice ≥ 110 mmHg este considerată urgență medicală şi impune spitalizare. Tratamentul farmacologic cu labetalol i.v. ori metildopa oral sau nifedipin oral trebuie inițiat imediat. Hydralazina nu mai este medicamentul de elecție datorită efectelor perinatale adverse mai importante decât ale celorlalte droguri. Medicamentul de elecție în criza hipertensivă este nitroprusiatul de sodiu în perfuzie i.v. 0,25-5,00 mg/kgc/min, dar tratamentul de lungă durată poate induce intoxicație fetală cu thiocianat (metabolit la nitroprusiatului de Na ce se excretă la nivel urinar).

În preeclampsia asociată cu edem pulmonar acut tratamentul de elecție este cu nitroglicerină i.v. în perfuzie continuă în doze progresiv crescânde de la 5 μg/min până la maxim 100 μg/min. Provocarea naşterii este recomandată în hipertensiunea gestațională asociată cu proteinurie şi însoțită de fenomene neurologice (tulburări vizuale), anomalii de coagulare sau suferință fetală.

Dozarea metanefrinelor urinare şi serice la femeile gravide cu hipertensiune poate fi utilă pentru excluderea unui feocromocitom care, nediagnosticat anterior travaliului, poate fi fatal. De asemenea, monitorizarea Doppler a fluxului arterelor uterine poate fi utilă după săptămâna a 16-a de sarcină pentru a detecta hipoperfuzia uteroplacentară, care se asociază cu un risc crescut de preeclampsie.

PROGONOSTIC

Hipertensiunea arterială este frecventă în perioada postpartum, valorile tensionale de obicei crescând după naştere şi menținându-se crescute în primele 5 zile. Femeile hipertensive pe parcursul sarcinii pot deveni normotensive imediat după naştere, pentru ca după prima săptămână să reapară valorile tensionale ridicate. Metildopa trebuie evitată postpartum datorită riscului crescut de depresie postnatală. Riscul de reapariție al hipertensiunii gestaționale la următoarea sarcină există şi este cu atât mai mare cu cât hipertensiunea s-a instalat mai precoce în timpul primei sarcini.

Femeile care au dezvoltat HTA gestațională sau preeclampsie au un risc mai crescut pentru HTA, AVC sau boala ischemică cardiacă. Riscul de boală ischemică cardiacă este de două ori mai mare la femeile care au dezvoltat preeclampsie decât la cele cu sarcină necomplicată, iar riscul de apariție al hipertensiunii arteriale in viitor este de 4 ori mai mare. Pacientele cu preeclampsie precoce (naştere prematură < 32 săptămâni) sunt considerate ca fiind cu riscul cel mai mare de a dezvolta ulterior evenimente cardiovasculare.

Hipertensiunea arterială în sarcină este recunoscută ca fiind un factor de creştere a riscului cardiovascular la femei, de aceea modificarea stilului de viață, combaterea obezității, controlul regulat al valorilor tensionale şi corectarea dislipidemiei sunt recomandate după naştere pentru a reduce riscul cardiovascular matern pe termen lung. Pacientele cu istoric de HTA de sarcină continuă să prezinte un profil lipidic nefavorabil după naştere, marcat prin scăderea HDL-ului, creşterea nivelurilor de apolipoproteină B, a particuleleor de LDL mici şi dense şi a colesterolului total. Acest profil predispune la creşterea riscului cardiovascular. Hiperinsulinemia a fost demonstrată la pacientele cu HTA de sarcină în antecedente, iar acest fapt se corelează cu creşterea nivelului de trigliceride şi scăderea HDL-ului. Acest pattern este tipic şi înalt sugestiv pentru sindromul de rezistență la insulină.

Chambers et al au demonstrat existența disfuncției endoteliale la peste trei ani după sarcina complicată, la fel şi existența microalbuminuriei (marker preclinic al aterogenezei) la peste cinci ani de la naştere, factori asociați cu un risc cardiovascular crescut. De asemenea, creşterea activității angiotensinei II, demonstrată în preeclampsie, determină injurie microvasculară ce duce la apariți hipertensiunii arteriale mai târziu în viață. Întradevăr, s-a demonstrat că femeile cu preeclampsie dezvoltă autoanticorpi împotriva receptorului angiotensinei I cu rol în mediere disfuncției endoteliale. Aceşti anticorpi au fost demonstrați la 17% dintre femeile cu istoric de preeclampsie şi la doar 3% dintre cele cu sarcini necomplicate, chiar şi la 18 luni postpartum.

MESAJE FINALE

• Există tot mai multe dovezi care confirmă faptul că HTA de sarcină se asociază cu un risc cardiovascular crescut, dar în momentul actual nu se poate preciza cu exactitate că HTA de sarcină reprezintă per se un factor de risc cardiovascular, fiind necesare studii ulterioare care să demonstreze că această aso-

ciere rămâne semnificativă şi după controlul factorilor de risc deja demonstrați (diabet, obezitate, tulburări ale profilului lipidic).

• Este cunoscut faptul că sarcina reprezintă un test de stres fiziologic, care poate demasca defecte, precum disfuncția endotelială, care vor duce în cele din urmă la creşterea riscului de apariție a bolilor cardiovasculare, dar este intrigantă ipoteza că HTA de sarcină reprezintă un factor de risc cardiovascular în sine.

• În prezent HTA de sarcină este un factor de risc subevaluat pentru ateroscleroză şi ar fi indicat să fie inclusă în screening-ul pacientelor cu profil crescut de risc pentru boli cardiovasculare, în special celor cu istoric de forme severe de preeclampsie.

BIBLIOGRAFIE:

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K,et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Europen Heart Journal 2011;32:3147-3197.

2. Garovic VD et al. Hypertension in pregnancy is associated with microalbuminuria and cardiovascular events later in life. J Am Soc Nephrol 2009;17: 11A.

3. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al.Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Europen Heart Journal 2003; 24: 761-781.

4. Mosca L, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines, Circulation 2011; 111: 499–510.

5. Regitz-Zagrosek V, Gohlke-Barwolf C, Geibel-Zehender, et al. Heart diseases in pregnancy. Clin Res Cardiol 2008; 97: 630-665.

6. Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2004; 33: 209-220.

7. Michael P Carson, Paul S Gibson. Hypertension and pregnancy. CMAJ . 2014;186:129-130.

8. Georgescu GIM, Arsenescu C. Rational treatment of major cardio-vascular disease. Grigore T. Popa University of Medicine; 2001; 211-236.

9. Lindheimer MD, Sandra J Taler, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. Journal of the American Society of Hypertension. 2008; 2(6): 484-494.

10. Marshall D Leindheimer, James M Roberts, Cunningham FG. Chesley’s Hypertensive Disorders in Pregnancy (Third Edition) 2009.

11. Barry C, Fielding R, Green P, et al. Hypertension in pregnancy – NICE clinical guidelines 107 August 2010; modified January 2011; 1-53.

12. Mosca l, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women . J Am Coll Cardiol 2012;57:1404-23.

13. Roberts JM, Catov JM. Pregnancy is a screening test for later life cardiovascular disease: now what? Research recommendations.Womens Health Issues. 2012;22: 123-128.

14. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatament of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;31:7.

TULBURĂRI DE RITM ŞI DE CONDUCERE

CONSIDERAȚII GENERALE

Activitatea normală a cordului, la adult, este alcătuită dintr-o secvență regulată de cicluri între 60 – 100 bătăi/minut. Orice tulburare apărută în secvența ciclurilor, ca frecvență sau regularitate, prin apariția unor stimuli ectopici eficienți, alungirea, blocarea sau desincronizarea conducerii, la diverse nivele, generează o tulburare de ritm sau de conducere.

Au fost propuse numeroase clasificări ale aritmiilor, în funcție de diferite criterii (Tabelul I).

Tabelul I. ***CLASIFICAREA ARITMIILOR***

A. ARITMII SINUSALE
- Tahicardia sinusală
- Bradicardia sinusală
- Aritmia sinusală (respiratorie)
- Extrasistolia atrială
- Wandering pacemaker

B. ARITMII SUPRAVENTRICULARE
- Tahicardia prin reintrare în nodul atrioventricular
- Tahicardia prin reintrare atrioventriculară (din sindromul de preexcitație)
- Flutterul atrial
- Fibrilația atrială
- Scăpările joncționale
- Disociația atrioventriculară

C. ARITMII VENTRICULARE
- Extrasistolia ventriculară
- Tahicardia ventriculară
- Torsada vârfurilor
- Fibrilația ventriculară
- Ritmul idioventricular

D. TULBURĂRI DE CONDUCERE
- Blocul sinoatrial
- Blocurile atrioventriculare
- Blocurile intraventriculare (de ramură, bi- şi trifasciculare)

E. SINDROAME DOMINATE DE ARITMII
- Boala nodului sinusal
- Sindroamele de preexcitație ventriculară
- Sindromul QT lung
- Displazia aritmogenă a ventriculului drept
- Sindromul Brugada

Aritmiile cardiace se pot clasifica în funcție de locul în care se dezvoltă, precum şi de aspectul electrocardiografic al complexului QRS, în *aritmii supraventriculare* (QRS îngust) şi *aritmii ventriculare* (QRS larg). Există însă şi aritmii supraventriculare cu complex larg. Alte criterii pe baza cărora se pot clasifica sunt: *mecanismul de producere al aritmiei* (prin reintrare, prin automatism), *durata aritmiei* (nesusținută – sub 30 secunde, susținută – peste 30 secunde), *cauza generatoare* (cardiacă, extracardiacă, iatrogenă), *frecvența răspunsului ventricular* (tahiaritmii, bradiaritmii), *regularitatea ritmului ventricular* (regulate, neregulate), *morfologia complexului QRS* (monomorfe, polimorfe), *frecvența de apariție* (paroxistice, repetitive) precum şi *răspunsul la tratament* (persistente, cronice).

MEDICAȚIA ANTIARITMICĂ, utilizată pentru tratamentul aritmiilor se clasifică în patru clase (Vaughan-Williams), bazat pe acțiunea drogurilor asupra electrofiziologiei celulei cardiace normale (Tabelul II).

Tabelul II. ***CLASIFICAREA VAUGHAN-WILLIAMS****, actualizată*

Clasa **I**			Clasa a **II**-a	Clasa a **III**-a	Clasa a **IV**-a
IA - deprimă faza 0, - încetinesc conducerea, - prelungesc depolarizarea	**IB** - efect redus pe faza 0 a țesutului normal, - deprimă faza 0 în fibrele anormale, - scurtează repolarizarea	**IC** - deprimă marcat faza 0, - încetinesc marcat conducerea, - efect redus pe repolarizare	Simpaticolitice blocante ale receptorilor beta	Prelungesc repolarizarea predominant prin blocarea canalelor de K	Blocante ale canalelor de calciu nondihidropiridinice
- Chinidină - Disopiramidă - Procainamidă	- Lidocaină - Mexiletină - Tocainidă - Fenitoină	- Flecainidă - Encainidă - Moricizină - Propafenonă	- Betablocante	- Amiodaronă - Sotalol - Tosilat de Bretiliu - Ibutilide - Dofetilide	- Verapamil - Diltiazem

I. TAHIARITMIILE SUPRAVENTRICULARE

În grupul tahiaritmiilor supraventriculare sunt cuprinse toate aritmiile cu o frecvență atrială mai mare de 100/minut, care îşi au originea deasupra bifurcării fasciculului His, sau utilizează structurile situate proximal față de această bifurcație în circuite de reintrare. Frecvența ventriculară a tahiaritmiilor supraventriculare poate fi mai mică de 100/minut în cazurile cu conducere atrioventriculară anormală. Complexul QRS are, de regulă, durata sub 0,12 secunde, dar ea se poate lărgi din cauza conducerii intraventriculare anormale cauzate de un fascicul accesoriu, de un bloc de ramură preexistent, sau de o aberație funcțională frecvență-dependentă. Tahiaritmiile supraventriculare se pot clasifica în funcție de durata lor, sau pe baza contextului clinic, a mecanismului electrofiziologic şi a aspectului electrocardiografic în: *tahiaritmiile nodului sinusal* (tahicardia sinusală, tahicardia prin reintrare sinoatrială şi tahicardia sinusală paradoxală), *tahicardiile atriale* (tahicardia atrială multifocală, tahicardiile atriale prin micro- şi macroreintrare), *flutterul atrial, fibrilația atrială, tahicardia prin reintrare în nodul atrio-ventricular* şi *tahicardia prin reintrare a joncțiunii atrio-ventriculare*.

I.1. TAHICARDIILE PAROXISTICE SUPRAVENTRICULAREse pot clasifica în *tahicardii atrioventriculare prin reintrare nodală* (60%), al căror suport electrofiziologic este un circuit de microreintrare cantonat în exclusivitate în interiorul nodului atrioventricular şi în conexiunile atriale ale acestuia, şi în *tahicardii prin reintrare atrioventriculară* (35%), având ca substrat electrofiziologic un macrocircuit de reintrare, la care, pe lângă joncțiunea atrioventriculară participă în mod obligatoriu o cale accesorie de preexcitație, manifestă, sau ascunsă.

I.1.1. *Epidemiologie*: prevalenţa în populaţie este de 2,25/1000 iar incidenţa de 35/100000; apare de două ori mai frecvent la femei decât la bărbaţi, cu vârste cuprinse între 12 şi 30 ani.

I.1.2. *Etiopatogenie*: apare cel mai frecvent pe cord sănătos, în absenţa unei boli cardiace structurale. Regiunea nodohisiană este disociată în sens longitudinal cu două căi de conducere cu proprietăți electrofiziologice diferite, o cale cu perioadă refractară lungă şi conducere rapidă a excitației şi o cale cu perioadă refractară scurtă şi conducere lentă a excitației. O extrasistolă atrială care survine precoce se poate bloca în calea de propagare rapidă, aflată în perioadă refractară, conducându-se anterograd numai pe calea lentă, ceea ce are ca efect alungirea intervalului PR.
Clinic: se prezintă sub formă de episoade de palpitații rapide cu debut şi sfârşit brusc, cu durată variabilă, de la zeci de secunde la ore. Se însoțesc de anxietate, stări lipotimice sau chiar sincopă (la debut prin scăderea debitului cardiac, sau la sfârşit, prin asistolă, în urma scăderii automatismului nodului sinusal), angină funcțională şi uneori fenomene de insuficiență cardiacă în prezența unei boli structurale.

I.1.3. *Paraclinic*: Electrocardiograma evidenţiază o frecvenţă atrială de 150-200/min, ritmul este regulat, unda P negativă, în DII, DIII, aVF, înainte sau după complexul QRS, de cele mai multe ori ascunsă în QRS, conducerea atrioventriculară este 1:1, iar complexul QRS este îngust. Studiul electrofiziologic oferă diagnosticul de certitudine şi o diferenţiază de o tahicardie prin macroreintrare.

I.1.4. *Tratament*: Obiectivele tratamentului sunt *rezolvarea crizei acute*, *prevenirea recurențelor* şi *tratamentul curativ* prin ablația cu radiofrecvență. *Terminarea tahicardiei* se poate face prin manevre vagale sub control ECG, iar în caz de eşec administrare de adenozină (6 – 12 mg i.v., rapid), sau alte droguri

care pot bloca sau întârzia conducerea la nivelul nodului atrio-ventricular, ca verapamil (5 – 10 mg i.v.) sau diltiazem (0,25 – 0,35 mg/Kg i.v.), digoxin (0,5 – 1 mg i.v.). În infarctul miocardic acut utilizarea adenozinei este periculoasă, fiind de preferat un agent beta blocant şi în mod particular esmolol, datorită duratei sale scurte de acțiune. Hipotensiunea, cardiomegalia, disfuncția sistolică de ventricul stâng sau insuficiența cardiacă manifestă sau tratamentul cronic cu betablocante contraindică administrarea de verapamil, digoxina fiind o alegere logică. La pacienții cu tahicardie paroxistică şi cord normal tratamentul are ca medicație de primă linie verapamil sau adenozină, în funcție de mărimea tensiunii arteriale; hipotensiunea contraindică utilizarea de verapamil.

Hipotensiunea arterială, dispneea paroxistică, cu ortopnee şi angina pectorală prelungită, “funcțională” sau tahicardie dependentă sunt criterii ferme de opțiune pentru şocul electric extern, dar încercarea de conversie prin masaj de sinus carotidian merită totuşi a fi sistematic făcută înainte de tentativa de cardioversie electrică. *Profilaxia recurențelor*este indicată în cazurile cu accese frecvente şi simptomatice, care survin pe fondul unor cardiopatii organice, dar şi în cazurile cu recurențe sporadice apărute pe un cord sănătos la pacienții cu profesii care implică responsabilități legate de siguranța unor valori sau grupuri de persoane (conducători auto, piloți, mecanici de locomotivă). Accesele sporadice de tahicardie paroxistică supraventriculară (unul sau două pe an) nu se mai profilactizează, mai ales dacă nu generează simptome şi nu survin pe fondul unor cardiopatii organice. Ea se poate face cu diverse droguri antiaritmice: betablocant, blocant de calciu, propafenonă, flecainidă. *Tratamentul curativ* constă în ablația cu radiofrecvență a căii lente, terapia de elecție.

I.2. FLUTTERUL ATRIAL este o tahicardie atrială caracterizată printr-o activitate atrială cu frecvența între 250-450/min, regulată, monomorfă, cu conducere atrioventriculară cu bloc 2:1. Este o macroreintrare atrială care foloseşte istmul cavotricuspidian ca parte integrantă a circuitului de reintrare.

I.2.1. *Epidemiologie*: se întâlneşte mai frecvent la sexul masculin (raport B/F = 4,7:1)

I.2.2. *Etiologie*: Flutterul atrial este rareori o aritmie a cordului sănătos. De obicei el complică diverse cardiopatii organice severe, valvulopatii mitrale, cardiomiopatii, cardiopatia ischemică, embolia pulmonară, sau poate fi cauzat

de factori extracardiaci, ca hipoxemia, pneumotoraxul, bronhopneumopatia obstructivă cronică sau tireotoxicoza. Coexistă frecvent cu fibrilația atrială.

I.2.3. *Clinic*: Anamneza evidențiază palpitații, dispnee, lipotimii, angină. Severitatea simptomelor depinde de frecvența ventriculară. Flutterul atrial care apare la adolescenții şi la adulții tineri cu cardiopatii congenitale complexe, corectate chirurgical are adeseori un tablou clinic sever şi risc de moarte subită. Examenul obiectiv evidențiază puls venos jugular.

I.2.4. *Paraclinic*: Electrocardiograma evidențiază două tipuri de flutter atrial. *Tipul I* de flutter se datoreşte unui macrocircuit de reintrare localizat în atriul drept pe care excitația îl parcurge în sens antiorar, paralel cu inelul valvei tricuspide. Acest circuit poate fi mai rar parcurs şi în sens orar. Aspectul electrocardiografic al activării atriale este de unde cu "dinți de fierăstrău", cu frecvența spontană de 280-320/minut, de obicei 300/minut, de aspect izomorf şi fără intervale izoelectrice între ele, evidente în derivațiile electrocardiografice DII, DIII şi aVF, puțin vizibile sau absente în derivațiile DIşi V6. Propagarea la ventriculi a excitației se face într-un raport de 2/1 sau 4/1, rezultând frecvențe ventriculare de 150/minut, sau 75/minut. Aritmia poate fi întreruptă prin electrostimulare atrială dreaptă. În *tipul II* de flutter atrial, circuitul de reintrare se poate extinde şi la atriul stâng. Frecvența undelor atriale este de 340-450/minut, iar efectele stimulării atriale drepte sunt inconstante.Rareori, şi mai ales la copiii, sau la adolescenții şi tinerii cu cardiopatii congenitale corectate chirurgical, propagarea atrioventriculară a excitației se poate face într-un raport de 1/1. Frecvența ventriculară rezultată, de peste 300/minut produce degradare hemodinamică şi poate expune la riscul de moarte subită. La adult, o propagare 1/1 a excitației poate rezulta în urma tratamentului cu chinidină, procainamidă, sau propafenonă, antiaritmice care scad frecvența undelor de flutter spre 200/minut, ceea ce în unele cazuri facilitează transmisia integrală a impulsurilor atriale prin joncțiunea atrioventriculară.

Masajul sinusului carotidian nu întrerupe flutterul auricular, dar produce un răspuns bimodal caracteristic al aritmiei la stimularea vagală: rărirea abruptă a frecvenței ventriculare şi creşterea frecvenței undelor de flutter în timpul compresiunii carotidiene.

I.2.5. *Tratament*: Obiectivele fundamentale sunt *restabilirea ritmului sinusal, prevenirea recurențelor* şi *controlul frecvenței ventriculare, tratamentul antitahicardic* şi *tratamentul curativ*. Mijloacele care permit realizarea aces-

tor obiective sunt şocul electric extern, agenții antiaritmici, electrostimularea atrială şi terapia ablativă cu radiofrecvență. *Conversia la ritm sinusal* a flutterului atrial recurge la şocul electric extern de urgență în cazurile cu degradare hemodinamică şi în flutterul atrial care complică infarctul miocardic acut, sau precipită crize anginoase prelungite. Şocul electric extern sincronizat este de regulă eficient; în numeroase cazuri aritmia se reduce după descărcarea unor energii mici, de numai 10-50 Joule, care pot fi aplicate şi fără anestezie prealabilă.Drogurile antiaritmice din clasa I A (chinidină, procainamidă) şi din clasa I C (flecainida, propafenona), la fel ca şi ibutilide au indicații în conversia medicamentoasă a flutterului atrial, dar administrarea de agenți din clasa I A trebuie precedată de un tratament cu digoxin, blocante betaadrenergice sau verapamil, pentru a preveni accelerarea nedorită a frecvenței ventriculare, prin propagarea integrală a undelor de flutter la ventriculi. *Electrostimularea atrială,* “overdrive”, poate fi realizată pe cale endovenoasă, sau transesofagiană, cu un pacemaker extern. Ea este indicată în formele repetitive şi refractare la droguri ale flutterului atrial, pentru a se evita şocurile electrice repetate şi numeroase. Procedura mai este indicată în cazurile cu risc anestezic, sau cu contraidicații pentru cardioversia electrică, cât şi în flutterul atrial care complică un cateterism cardiac, sau un studiu electrofiziologic. Ablația prin curenți de radiofrecvență a flutterului atrial atacă “istmul” dintre inelul valvei tricuspide şi orificiul venei cave inferioare, întrerupând printr-o leziune lineară circuitul de reintrare al aritmiei şi realizează astfel *tratamentul curativ al aritmiei*. Eficiența procedeelor ablative, de 90-100% a făcut ca în prezent ele să înlocuiască complet tratamentul chirurgical, reprezentând terapia de primă linie în formele cronice de flutter şi în cazurile cu recurențe frecvente, sever simptomatice, sau refractare la terapia convențională.

Controlul frecvenței ventriculare poate fi realizat cu cea mai mare siguranță, eficacitate şi economicitate prin digitalizare. Deseori, sub influența digoxinei, flutterul se transformă în fibrilație auriculară, aritmie a cărei frecvență ventriculară este mai uşor controlabilă. Când flutterul atrial păstrează un caracter permanent, deşi a fost supus unei terapii agresive cu şocuri electrice, electrostimulare atrială sau droguri antiaritmice, digitalizarea sau administrarea de beta blocante sau de verapamil, care deprimă conducerea atrioventriculară a undelor atriale, reducând rata de propagare a acestora la ventriculi (3:1-4:1) este soluția recomandabilă. Dacă medicația este ineficientă, sau nu poate fi adminis-

trată din cauza unor restricții impuse de hipotensiune, insuficiența cardiacă sau efectele adverse, soluția terapeutică rezidă în ablația totală a nodului atrioventricular, completată cu implantarea unui pacemaker VVIR.Pacienții cu flutter atrial necesită anticoagulare orală cronică pentru *profilaxia accidentelor tromboembolice*.

Menținerea ritmului sinusal după conversia electrică sau medicamentoasă a flutterului atrial se face cu droguri antiaritmice.*Tratamentul antitahicardic* se adresează flutterului recurent, la pacienții purtători de stimulatoare cardiace pentru boala nodului sinusal, care au şi funcții antitahicardice şi care au fost programate adecvat pentru îndeplinirea acestui deziderat terapeutic.

I.3. FIBRILAȚIA ATRIALĂ este una dintre cele mai frecvente tulburări de ritm, caracterizată printr-o depolarizare atrială total anarhică, dezorganizată, cu pierderea efectivă a contracției atriale.

I.3.1. *Epidemiologie*: afectează 4 % din bolnavii cu cardiopatii organice, iar incidența sa creşte cu vârsta, de la 6,2/1000 la bărbații şi 3,8/1000 la femeile cu vârsta de 55-64 ani, la 75,9/1000, şi respectiv, 62,8/1000 după vârsta de 85 ani, fiind de 1,5 ori mai frecventă la sexul masculin.

I.3.2. *Etiopatogenie şi consecințe hemodinamice*: Factorii de risc pentru fibrilația atrială sunt înaintarea în vârstă, sexul masculin, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, cardiomiopatiile, obezitatea, hipertiroidia, şi în mai mică măsură astăzi, bolile valvulare (în mod particular valvulopatiile mitrale reumatice).

Insuficiența cardiacă congestivă poate fi o cauză sau o consecință a fibrilației atriale; fibrilația atrială afectează 50 % din bolnavii cu stenoză mitrală, sau cu insuficiență cardiacă congestivă. Predictorii ecografici ai apariției aritmiei sunt dilatarea atrială, hipertrofia ventriculară stângă şi disfuncția sistolică a ventriculului stâng. Fibrilația atrială paroxistică tinde să devină permanentă la o treime din subiecți.Fibrilația atrială paroxistică colinergică apărută în a doua jumătate a nopții, de obicei la bărbați tineri şi fără boli cardiace organice, se datorează bradicardiei nocturne prin hipertonie vagală**,** care accentuează dispersia temporală a perioadelor refractare din miocardul atrial, făcând posibilă apariția circuitelor de microreintrare. Propagarea excitației pe aceste circuite este facilitată de faptul că stimularea vagală scurtează durata perioadei refractare a miocardului atrial.Stimularea simpatoadrenergică favorizează instalarea diurnă

a fibrilației atriale paroxistice, la bolnavii cu cardiopatii organice, şi în mod particular la aceia cu cardiopatie ischemică. Factorii precipitanți ai formei adrenergice de fibrilație atrială sunt efortul, stressul, alcoolul, cafeina şi ceaiul.

În funcție de durata şi de modul său de terminare se clasificăîn trei forme: paroxistică, persistentă şi permanentă. Fibrilația atrială *paroxistică* are o durată de cel mult 7 zile, adeseori mai scurtă de 24 ore şi se converteşte spontan sau prin tratament medicamentos la ritm sinusal, cu relativă uşurință. Fibrilația atrială *persistentă* durează mai mult de o săptămână şi de obicei necesită pentru întrerupere o cardioversie electrică. Fibrilației atriale *permanente* îi aparțin acei pacienți la care tentativele de conversie electrică sau medicamentoasă ale aritmiei rămân fără succes.

Consecințele instalării fibrilației atriale sunt *reducerea cu 25-30 % a debitului cardiac*, *remodelarea cardiacă* şi *accidentele tromboembolice*. *Reducerea debitului cardiac* poate fi un factor precipitant al insuficienței cardiace congestive. Ea se datorează desființării sistolei atriale, sistolelor ventriculare ineficiente (precedate de diastolă scurtă, şi cu umplere ventriculară insuficientă), şi regurgitării mitrale sau tricuspidiene funcționale generate de perturbarea mecanismului de închidere normal al acestor valve.

La bolnavii cu fibrilație atrială paroxistică sau persistentă perioadele aritmice devin tot mai lungi, recurența fibrilației se produce la intervale de timp din ce în ce mai scurte, iar obținerea şi perenizarea ritmului sinusal, prin şoc electric extern şi droguri antiaritmice este din ce în ce mai dificilă.Efectele hemodinamice nefavorabile ale instalării fibrilației atriale pot deveni catastrofice în prezența unor cardiopatii organice ca stenoza mitrală şi aortică severă, cardiomiopatia hipertrofică, amiloidoza cardiacă sau stenoza mitrală critică, în care din cauza disfuncției diastolice preexistente, contracția atrială şi lungimea diastolei au o contribuție majoră la asigurarea unui debit cardiac acceptabil. În aceste cazuri fibrilația atrială este un inductor potențial de edem pulmonar acut şi/sau de hipotensiune arterială sistemică severă.Frecvența ventriculară crescută şi reducerea lungimii diastolei au efecte nefavorabile la coronarieni, accentuând dezechilibrul între necesitățile crescute de oxigen ale miocardului şi diminuarea perfuziei coronariene. Expresia clinică a agravării ischemiei miocardice este criza "de angor" funcțional prelungit, care poate fi o problemă majoră a fibrilației atriale din infarctul miocardic acut, sau de după o intervenție chirurgicală de revascularizare miocardică.

În sindromul de preexcitație, căile accesorii cu perioade refractare scurte conduc preferențial numeroasele unde de fibrilație atrială la ventriculi, activitatea electrică a acestora fiind reprezentată de succesiunea rapidă a unor complexe QRS lărgite şi deformate, cu aspect de preexcitație maximală, astfel că fibrilația atrială echivalează din punct de vedere hemodinamic şi al riscului de moarte subită cu tahicardia ventriculară.

Accidentele tromboembolice complică frecvent fibrilația atrială. Această aritmie este cauza cea mai frecventă a accidentelor embolice sistemice şi îndeosebi a infarctelor cerebrale. Proporția emboliilor cerebrale clinic manifeste ale bolnavilor cu fibrilație auriculară creşte de la 6,7% în decada 50-59 ani, la 36,2% după vârsta de 80 ani. Bolnavii cu fibrilație auriculară "valvulară" au o incidență de 17 ori mai mare a emboliilor cerebrale decât pacienții fibrilanți fără leziuni valvulare. Chiar şi la pacienții nevalvulari, incidența anuală a emboliilor cerebrale este de 3-5%, iar în afară de accidentele vasculare cerebrale simptomatice, există numeroase cazuri de infarcte cerebrale fără manifestări clinice, diagnosticate numai de către tomografia computerizată.

I.3.3. *Clinic*: Simptomatologia este foarte diferită, de la total asimptomatici (20%) până la simptome severe de tip sincopă, în funcție de neregularitatea ritmului şi de frecvența ventriculară. Acuzele principale constau în palpitații, dispnee, amețeli, sincope, oboseală, angină. Din punct de vedere al complicațiilor acestea sunt legate de apariția evenimentelor embolice cerebrale, periferice sau pulmonare, a insuficienței cardiace şi a tahicardiomiopatiei în situația unei frecvențe ventriculare crescute (110 – 120/min), timp îndelungat. La examenul obiectiv pulsul periferic este neregulat, inegal ca intensitate, cu deficit de puls dacă frecvența centrală este crescută.

I.3.4. *Paraclinic*: Electrocardiograma evidențiază o activitate atrială, unde ”f” de fibrilație care îşi schimbă continuu amplitudinea, durata, direcția, cu frecvența de 350-600/min, ritmul ventricular fiind neregulat, frecvența medie 120-150/min. Studiul electrofiziologic oferă diagnosticul de certitudine în fața unei tahicardii cu frecvență crescută şi complex QRS larg.

I.3.5. *Tratament*: Strategiile terapeutice în fibrilația atrială au la bază trei opțiuni fundamentale: restabilirea şi menținerea ritmului sinusal, controlul frecvenței ventriculare şi prevenirea accidentelor embolice; dintre acestea ultima opțiune este obligatorie, întrucât "ținta primară" a terapiei trebuie să fie protecția creierului. La toți pacienții cu factori de risc embolic tratamentul de lungă

durată cu anticoagulante orale este obligatoriu deoarece el reduce substanțial posibilitatea injuriei cerebrale atunci când se obțin valori ale INR de 2,0-3,0.

Restabilirea ritmului sinusal se poate face prin şoc electric extern sau prin conversie medicamentoasă. Conversia electrică de urgență a fibrilației auriculare este necesară şi indicată în cazurile compromise hemodinamic şi în fibrilația atrială din sindromul de preexcitație, indiferent de vechimea aritmiei. *Conversia electrică electivă* a aritmiei se face în cazurile de fibrilație atrială cu durată îndelungată (fibrilație atrială persistentă), fără degradare hemodinamică. Conversia electrică electivă este precedată de tratamentul anticoagulant oral. Administrarea prealabilă de droguri antiaritmice care scad pragul de defibrilare electrică creşte rata de succes a conversiei electrice elective. În mod tradițional, şocul electric inițial are energia de 200 Joule, iar dacă el nu restabileşte ritmul sinusal, energia este crescută treptat spre 360 Joule. *Conversia medicamentoasă (chimică)*se adresează cazurilor stabile hemodinamic, cu o fibrilație atrială relativ recent instalată (paroxistică). Avantajele restabilirii şi menținerii ritmului sinusal suntameliorarea simptomelor, creşterea debitului cardiac, profilaxia accidentelor embolice şi întreruperea fenomenelor de remodelare. Dezavantajele sunt acelea ale obligativității tratamentului de lungă durată cu antiaritmice şi ale acceptării riscurilor inerente de efecte adverse şi proaritmice pe care acestea le presupun. Antiaritmicele se administrează bolnavilor cu fibrilație auriculară cu următoarele scopuri: obținerea ritmului sinusal, facilitarea conversiei electrice prin reducerea pragului de defibrilare, prevenirea recurenței precoce postconversie electrică şi menținerea ritmului sinusal pe termen lung, transformarea fibrilaței atriale în flutter atrial, care poate fi ulterior terminat prin pacing antitahicardic, ablație de radiofrecvență sau şoc electric extern sau endocavitar.Conversia cu droguri administrate pe cale orală utilizează chinidina, dofetilide, propafenona, flecainide sau amiodaronă. În fibrilația atrială paroxistică sau recentă, doza unică de 600 mg propafenonă, sau de 300 mg flecainide termină fibrilația atrială la 70-80 % din pacienți în maximum patru ore de la administrare, fără efecte adverse notabile. *Menținerea ritmului sinusal după conversia fibrilației atriale paroxistice* obligă la o profilaxie permanentă cu antiaritmice, întrucât peste 90 % din pacienți dezvoltă recurențe. Drogurile din clasa I C, propafenona şi flecainida par a avea cea mai mare eficiență, dar nu trebuiesc administrate la pacienții cu antecedente de infarct mio-

cardic. Ca droguri de a doua opțiune sau la pacienții cu hipertensiune arterială, ischemie activă sau insuficiență cardiacă se preferă amiodarona.

Controlul frecvenței ventriculare în fibrilația atrială permanentă are ca obiective prevenirea insuficienței cardiace şi ameliorarea calității vieții. El poate fi realizat cu digoxin, verapamil, diltiazem, betablocante sau prin ablarea jonțiunii ventriculare şi cardiostimularea electrică permanentă VVIR. Avantajele acestei strategii terapeutice sunt un control acceptabil al simptomelor printr-o terapie mai simplă şi mai ieftină decât aceea de restabilire şi menținere a ritmului sinusal, cât şi o completă evitare a riscului proaritmic al medicamentelor. Dezavantajele controlului frecvenței ventriculare sunt persistența neregularității contracțiilor cardiace, care este percepută sub formă de palpitații de către o proporție substanțială a pacienților, o ameliorare hemodinamică mai modestă decât aceea oferită de reinstalarea ritmului sinusal, riscul bradicardiei iatrogene simptomatice, care necesită implantarea unui pacemaker permanent şi obligativitatea tratamentului continuu cu anticoagulante orale.

Ca opțiune terapeutică de primă linie, controlul frecvenței ventriculare este indicat în cazurile de fibrilație atrială fără simptome (palpitații, oboseală, dispnee de efort sau sincopă) care să forțeze restabilirea ritmului sinusal, în cazurile de fibrilație atrială veche, sau cu alte contraindicații pentru tentativa de conversie a aritmiei, legate de probabilitatea redusă a succesului acesteia, cât şi cazurile cu risc proaritmic important (cardiomegalie excesivă, insuficiență cardică). Glicozizii digitalici sunt indicați în prezența insuficienței cardiace, sau a hipotensiunii arteriale, dar trebuie avut în vedere că prin efectele sale vagotonice digoxina controlează bine frecvența cardiacă numai în repaus şi nu previne creşterea excesivă a frecvenței cardiace la efort. De aceea digoxina este indicată în mod particular pacienților în vârstă, mai puțin capabili de eforturi fizice importante. La restul pacienților, frecvența ventriculară poate fi controlată cu betablocante, diltiazem sau verapamil; acesta din urmă pare a preveni remodelarea atrială.

Tratamentul intervențional al fibrilației atriale paroxistice are ca scop eliminarea zonelor de automatism rapid responsabile de inițierea fibrilației atriale, şi modificarea substratului care permite întreținerea ei, prin izolarea cu radiofrecvență a venelor pulmonare la nivelul atriului stâng. În fibrilația atrială permanentă, la pacienți foarte simptomatici, la care tratamentul medicamentos este ineficient sau generează efecte adverse importante se poate efectua ablația

prin radiofrecvență a joncțiunii atrioventriculare urmată de implantarea unui stimulator cardiac ventricular, de tip VVIR.

II. ARITMIILE VENTRICULARE

Aritmiile ventriculare pot exista pe un cord structural normal, dar mai ales ca şi complicații în contextul unei afectări structurale cardiace diverse, expunând astfel pacientul la un risc crescut de moarte subită. Mecanismele care stau la baza aritmiilor ventriculare sunt: tulburările de formare a impulsului (automatism crescut, activitate declanşată) şi tulburări de conducere a impulsului de tip reintrare. Activitatea declanşată de postpotențiale tardive poate declanşa atât extrasistole dar şi tahicardii ventriculare polimorfe.

II.1. EXTRASISTOLIA VENTRICULARĂ este reprezentată de un complex QRS cu depolarizare ventriculară precoce, având originea în orice punct al ventriculilor, şi o durată de peste 120 msec.

II.1.1. *Etiologie*: Cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de cardiopatia ischemică, miocardite, prolaps de valvă mitrală şi displazia aritmogenă de ventricul drept. De asemenea ele pot apărea fiind favorizate de ischemie, inflamație, hipoxie sau dezechilibre electrolitice care afectează celula miocardică. Ele pot apărea şi pe cord sănătos, la emoții, stress sau mai ales după consum excesiv de alcool, cafea, ceai, tutun.

II.1.2. *Clinic*: Simptomele constau în palpitații, disconfort toracic sau la nivelul gâtului, datorate forței contractile mai mari a bătăii postextrasistolice. Examenul fizic evidențiază prezența bătăilor premature, urmate de o pauză mai lungă, postextrasistolică.

II.1.3. *Paraclinic*: Electrocardiografic unda P este absentă, iar complexul QRS este larg, peste 120 msec, cu aspect de bloc de ramură, în funcție de originea extrasistolei, urmată de o pauză compensatorie. În funcție de frecvența de apatiție ele pot fi izolate, dar şi bigeminate, trigeminate sau cvadrigeminate. După morfologie sunt monomorfe şi polimorfe (provin din mai multe focare), iar în funcție de asociere pot fi unice, dublete, triplete sau cu tendință la organizare în tahicardie ventriculară. Aceste aspecte pot fi surprinse şi cuantificate pe monitorizarea Holter ECG de 24 ore.

II.1.4. *Tratament*: Decizia de tratament în extrasistolia ventriculară pleacă de la următoarele trei criterii: numărul extrasistolelor, forma şi modul lor de grupare şi boala de cord pe care o complică.

Tratamentul extrasistolelor ventriculare în absența unei cardiopatii organice constă în psihoterapie şi în înlăturarea factorilor precipitanți, cafea, tutun, ceai, cacao, ciocolată, cola, alcool. Dacă pacienții se plâng de palpitații, asocierea între un drog anxiolitic în doze mici şi un betablocant este suficientă. Chiar şi extrasistolia frecventă, cu salve de tahicardie ventriculară nesusținută, sau cu peste 30 extrasistole pe oră are un caracter benign la persoanele fără anomalii structurale cardiace, dacă aspectul compexelor QRS extrasistolice este monomorf şi în consecință nu necesită un tratament antiaritmic.

*Tratamentul extrasistolelor ventriculare la bolnavii cu cardiopatii organice şi complicații acute*are ca fundament măsurile terapeutice de corecție a ischemiei din sindroamele coronariene acute (tromboliză, angioplastie, reversie medicamentoasă a spasmului coronar), controlul hemodinamic al insuficienței cardiace severe, sau al edemului pulmonar acut şi tratamentul specific al miocarditelor sau pericarditelor.În infarctul miocardic acut şi în angina pectorală instabilă suprimarea extrasistolelor ventriculare poate fi realizată de administrarea lidocainei într-un bolus urmat de o perfuzie. Utilizarea de rutină a acestei terapii nu este recomandabilă întrucât "aritmiile de alarmă" nu au un risc prognostic clar, iar tratamentul cu lidocaină nu a redus mortalitatea spitalicească la pacienții monitorizați.

Amiodarona pare a fi agentul antiaritmic de elecție, iar durata administrării sale se va extinde pe o perioadă de 2-3 (6) luni. *În infarctul miocardic vechi*,cu o fracție de ejecție mai mare de 35 % şi cu extrasistole ventriculare asimptomatice prima opțiune terapeutică este administrarea blocantelor betaadrenergice, droguri care suprimă extrasistolele ventriculare repetitive la numeroşi pacienți şi prelungesc durata vieții; la astfel de bolnavi tratamentul cu amiodaronă deşi este activ față de extrasistole şi reduce prevalența morții subite, nu influențează mortalitatea generală. *Cardiomiopatiile dilatative şi cardiomiopatiile hipertrofice* sunt expuse unui risc major de moarte subită, corelat cu prezența în peste 90 % din cazuri a extrasistolelor ventriculare complexe, şi în cel puțin 50 % din cazuri a tahicardiilor ventriculare nesusținute. La pacienții cu cardiomiopatii dilatative aflați în insuficiență cardiacă, controlul decompensării poate aboli manifestările ectopice ventriculare, iar administrarea inhibitorilor

enzimei de conversie a angiotensinei ajută atât la controlul insuficienței cardiace cât şi al aritmiei extrasistolice.

II.2. TAHICARDIA VENTRICULARĂ reprezintă o succesiune de minim 3-4 complexe de origine ventriculară, consecutive, cu aceeaşi morfologie sau cu morfologii diferite, cu o frecvență de peste 100/min. Tahicardia ventriculară este cea mai frecventă cauză de moarte subită cardiacă.

II.2.1. *Etiopatogenie*: Substratul său clinic cel mai obişnuit este cardiopatia ischemică. Suportul morfologic şi funcțional al tahicardiei ventriculare "ischemice" este reprezentat de zonele cicatriceale rezultate din vindecarea unor vechi infarcte, şi/sau de ischemia permanentă sau episodică, promotoare de instabilitate electrică miocardică. În perioada acută a infarctului miocardic tahicardia ventriculară este de obicei generată de focare de automatism ectopic capabile de depolarizare diastolică lentă, sau este produsă de microreintrările care au loc la limita dintre zona de infarct şi miocardul viabil. După infarctul miocardic acut, predictori ai unei tahiaritmii ventriculare spontane şi letale sunt reducerea fracției de ejecție, episoadele de tahicardie ventriculară nesusținută, sincopele, potențialele tardive ventriculare şi studiul electrofiziologic inductor de tahicardie ventriculară susținută, iar mecanismul electrofiziologic predominant este circuitul de reintrare.

Numeroase alte cardiomiopatii, nonischemice pot cauza tahicardii ventriculare susținute: cardiomiopatia dilatativă sau hipertrofică, sarcoidoza, miocardita acută, displazia aritmogenă de ventricul drept, boala Chagas, sau distrofiile musculare, afecțiuni în care mecanismul aritmogenic obişnuit este condiționat de obicei tot de un circuit de reintrare din sistemul His-Purkinje, circuit care poate fi blocat prin administrarea de antiaritmice sau întrerupt prin ablație de radiofrecvență, ori prin cardiostimulare antitahicardică cu un pacemaker extern sau implantat.Tahicardiile ventriculare dezvoltate pe fondul unei alungiri a intervalului QT pot fi determinate genetic, sau sunt secundare diselectrolitemiei, bradiaritmiilor majore, sau tratamentului cu medicamente care prin alungirea duratei potențialului monofazic de acțiune al miocardului ventricular accentuează gradul de dispersie temporală al perioadelor refractare din fibrele miocardice adiacente, favorizând fenomene de microreintrare, sub forma reexcitației focale. Atât forma monomorfă, cât şi forma polimorfă a tahicardiei ventriculare

pot surveni şi în absența unor anomalii structurale cardiace, ca boli “electrocardiografice” ale inimii.

II.2.2. *Clinic*: Simptomele care apar în timpul tahicardiei ventriculare depind de frecvența ventriculară, durata aritmiei şi boala cardiacă subiacentă. Episoadele susținute se însoțesc de palpitații, angină, astenie, dispnee, sincopă. Degenerarea în fibrilație ventriculară, în absența unor măsuri terapeutice, duce la moarte subită cardiacă. Frecvența cardiacă din timpul tahicardiei nu compromite de obicei hemodinamica dacă are o valoare sub 150 bătăi/minut, iar inima este indemnă de anomalii structurale. Când frecvența cardiacă depăşeşte 200 bătăi/minut, pacienții dezvoltă brusc dispnee, vertij, amauroză şi sincopă prin stop cardiorespirator, cauzat de transformarea tahicardiei într-o fibrilație ventriculară pasageră, fenomen ce are loc îndeosebi la bolnavii cu cardiopatie ischemică.În cazurile cu frecvențe ventriculare de 150-200/minut, pacienții cu inimă normală, sau cu funcția ventriculară stângă nedeprimată tolerează acceptabil aritmia timp de câteva zeci de minute sau ore; intervalul de toleranță este mai scurt la bolnavii cu cardiopatii organice, care dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar acut sau şoc cardiogen, dacă aritmia nu se întrerupe spontan, sau prin tratament în câteva zeci de minute.Chiar şi atunci când o tahicardie ventriculară are frecvența de 100-120/minut, fără a fi sever sau câtuşi de puțin simptomatică, ea trebuie considerată ca un predictor de moarte subită, dacă apare la un pacient cu o cardiopatie organică, întrucât prezența ei semnalizează existența unui substrat anatomic şi electrofiziologic, care poate oricând genera o formă clinică malignă a aritmiei.

II.2.3. *Paraclinic*: Electrocardiograma evidențiază o frecvență ventriculară 100-250/min, ritm regulat sau discret neregulat, durata QRS peste 120 msec. De asemenea se observă disociație atrio-ventriculară, capturi sau fuziuni ventriculare. Aspectul caracteristic al tahicardiilor ventriculare polimorfe le-a atras denumirea de “torsade ale vârfurilor”, iar criteriile care le definesc sunt:debutul printr-o extrasistolă ventriculară tardivă, cu fenomen R/T, urmată de o succesiune rapidă de complexe QRS cu frecvențe de 150-300/minut, care durează 5-30 secunde; uneori ciclul cardiac care precede extrasistola inițiatoare este mai lung decât ciclul de ritm sinusal obişnuit, complexe QRS cu o fază rapidă, cu vârf ascuțit, urmată de o fază lentă, de sens invers şi cu vârful rotunjit, a căror amplitudine descreşte progresiv de la 3 mV la 0,8 mV, odată cu inversarea sensului de orientare al vârfurilor ascuțite şi rotunjite, inversare care

generează aspectul de torsiune a acestora în jurul liniei izoelectrice. Studiul electrofiziologic poate, pe lângă diagnostic, să deceleze mecanismul de inducere precum şi să ofere detalii prognostice.

II.2.4. *Tratament*: Tratamentul tahicardiei ventriculare depinde de severitatea alterărilor hemodinamice pe care le genereză şi de contextul clinic în care survine, respectiv de prezența sau absența unui infarct miocardic. *Tratamentul pe termen lung al tahicardiilor ventriculare ischemice* constă în prevenirea sau întreruperea recurențelor aritmice cu ajutorul a patru categorii de agenți sau metode: medicația antiaritmică, chirurgia de excizie, sau crioablație a focarelor ectopice, sau a căilor de reintrare, ablația prin cateter cu ajutorul curenților de radiofrecvență şi implantarea de defibrilatoare cardiace automate pentru profilaxia morții subite.

În ultimii ani utilizarea drogurilor antiaritmice selectate prin testări electrofiziologice şi implantarea de defibrilatoare automate par a fi metodele cele mai utilizate, iar defibrilatorul implantabil şi-a dovedit superioritatea în reducerea prevalenței morții subite față de drogurile antiaritmice, sotalol, amiodaronă şi blocante betaadrenergice, acceptate ca având o eficiență profilactică demonstrată în terapia de lungă durată. Procedeele de revascularizare miocardică, constând în anevrismectomie şi excizia "în orb" a zonelor cicatricale au adeseori efecte benefice. *Tratamentul tahicardiilor ventriculare nonischemice* nu diferă în mod substanțial de acela al tahicardiei ventriculare din infarctul miocardic. La bolnavii cu cardiomiopatii dilatative profilaxia cronică a recidivelor tahicardice se realizează optim cu ajutorul defibrilatorului implantabil. Alternativa medicamentoasă constă în administrarea de amiodaronă, mexiletin sau blocante betaadrenergice. Suprimarea torsadelor de vârf poate fi realizată prin administrarea intravenoasă promptă de sulfat de magneziu, care acționează favorabil şi în absența hipomagneziemiei, fiind deosebit de eficace în cazurile de torsadă produse de chinidină. Efecte similare de abolire a aritmiei au şi lidocaina, mexitilul sau propranololul, acesta din urmă producând o scurtare evidentă a intervalului QT. În administrarea cronică, blocantele betaadrenergice au efect preventiv şi reduc prevalența morții subite la bolnavii cu sindrom QT lung congenital.

În pofida progreselor tehnologice de diagnostic şi de tratament, prevenirea morții subite aritmice rămâne încă o problemă cu mare impact social prin

numărul mare de morți subite în populația cu risc neidentificată şi netratată în populația generală.

III. BRADIARITMIILE ŞI TULBURĂRILE DE CONDUCERE ATRIOVENTRICULARE

Prin bradicardie se înțelege o scădere sub 60 bătăi/minut a ritmului cardiac. Bradicardia poate fi cauzată de deprimarea automatismului sinusal, de blocarea impulsului sinusal în joncțiunea sinoatrială, sau de întreruperea intermitentă ori permanentă a propagării impulsului sinusal prin nodul atrioventricular şi fasciculul Hiss.Consecințele hemodinamice şi clinice ale bradicardiilor depind de natura acestora, de nivelul la care coboară frecvența cardiacă şi de condițiile patologice cardiace coexistente, dintre care cele mai importante sunt disfuncția ventriculară stângă, dilatarea sau hipertrofia ventriculară stângă şi obstacolele mecanice în calea ejecției ventriculare, cauzate de cardiomiopatia hipertrofică, de stenoza aortică valvulară sau de stenoza pulmonară infundibulară ori valvulară.Astfel, bradicardia sinusală a sportivilor, sau aceea care survine în timpul somnului la persoanele sănătoase poate coborî la valori de 35-40 bătăi cardiace/minut fără a genera simptome, datorită conservării unui debit cardiac adecvat, ca urmare a creşterii umplerii diastolice ventriculare şi debitului sistolic prin intermediul mecanismului Starling. Dimpotrivă, reducerea frecvenței cardiace prin bradicardie sinusală, sau prin bloc atrioventricular, cât şi disociația atrioventriculară din blocul atrioventricular total, la un bolnav cu o dilatare cardiacă majoră, sau cu o hipertrofie ventriculară stângă importantă are drept efect reducerea debitului cardiac, scăderea perfuziei cerebrale, coronare şi renale şi apariția semnelor de suferință neurologică (sincope) şi/sau de insuficiență cardiacă şi renală. Conductibilitatea constituie capacitatea de propagare a potențialului de acțiune de la nivelul pacemaker-ului principal (nodul sinoatrial în condiții fiziologice) la celulele miocardice contractile (atriale şi ventriculare), declanşând depolarizarea şi contracția acestora.

A fost imaginată şi ulterior dezvoltată o metodă terapeutică cunoscută sub termenul de *cardiostimulare electrică*; ea realizează suplinirea artificială a funcției de automatism a inimii sau controlul unor aritmii cardiace complexe.Electrostimularea cardiacă a devenit, în ultimele decenii, terapia de elecție a bradiaritmiilor simptomatice, prevenind accidentele neurologice şi moartea subită.Sistemul de cardiostimulare constă într-un generator de impulsuri electrice,

conectat la unul sau doi electrozi conductori ataşaţi inimii, sau aplicaţi pe ţesuturile din vecinătatea acesteia. Cardiostimularea electrică permanentă se realizează cu ajutorul unui sistem integral implantabil acum, în care stimulatorul cardiac este situat într-un buzunar subcutan, iar impulsurile electrice emise de către acesta sunt conduse la inimă fie prin catetere electrod endovenoase, care sunt poziţionate în contact cu endocardul atriului sau ventriculului drept, fie prin electrozi epicardici, implantaţi în miocard prin toracotomie.

Codificarea universală a pacemaker-elor a fost introdusă încă din 1974 când se referea doar la trei poziţii, şi ulterior revizuită pentru ca în momentul de faţă să se afle în uz cea din anul 2002 a Comitetului NASPE (National American Society of Pacing and Electrophysiology) împreună cu BPEG (British Pacing and Electrophysiology Group) ca răspuns la necesitatea unui cod conversaţional care să exprime clar prezenţa unor caracteristici speciale ale dispozitivelor implantabile, dincolo de funcţia de bază, pacing-ul antibradicardic (Tabelul III.).

Tabelul III. Codificarea NASPE(National American Society of Pacing and Electrophysiology) /BPEG (British Pacing and Electrophysiology Group) revizuită pentru pacing-ul antibradicardic

Poziția:	I		II		III		IV		V	
Categoria:	Camera stimulată		Camera detectată		Răspunsul la detecție		Modularea de frecvență		Pacing Multisite	
Literele folosite:	O	Fără	O	Fără	O	Fără	O	Fără	O	Fără
	A	Atriu	A	Atriu	T	Triggered	R	Modulare de frecvență	A	Atriu
	V	Ventricul	V	Ventricul	I	Inhibat			V	Ventricul
	D	Dual A+V	D	Dual A+V	D	Dual T+I			D	Dual A+V
Numit numai de producător:	S	Single A sau V	S	Single A sau V						

Bernstein, A.D., et al. PACE 2002; 25:260-264

Toate cele cinci poziţii sunt utilizate exclusiv pentru descrierea pacing-ului antibradicardic. Poziţiile I, II şi III menţionează camerele unde au loc stimularea, detecţia şi respectiv răspunsul la detecţie (declanşare sau inhibiţie).Poziţia

IV este utilizată numai pentru indicarea prezenței (R) sau absenței (O) unui mecanism de modulare a frecvenței.Poziția V se utilizează pentru a indica dacă este sau nu (O) prezent pacing-ul multisite fie la nivelul atriului (A), fie la nivelul ventriculului (V) fie în ambele camere (D).

Societatea Europeană de Cardiologie şi European Heart Rhythm Association au publicat noul ghid de tratament prin cardiostimulare electrică şi terapie de resincronizare cardiacă în iunie 2013. Cele mai importante recomandări pentru practica clinică se referă la abordarea pacientului din perspectiva prezenței bradicardiei şi a simptomelor legate de aceasta. Bradicardia este clasificată în două forme, persistentă şi intermitentă, cea din urmă cu sau fără bradicardie spontană documentată. Indicația de cardiostimulare depinde de corelația dintre bradicardie şi simptome. De asemenea, indicațiile de cardiostimulare în boala nodului sinusal şi în tulburările de conducere atrio-ventriculare sunt mult simplificate. În sincopa fără etiologie se recomandă utilizarea dispozitivelor implantabile de inregistrare tip Holter ECG pe termen lung, de tip loop-recorder. Înregistrarea de către aceste dispozitive a unor pauze mai lungi de 6 secunde, dar care sunt asimptomatice constituie indicație de cardiostimulare permanentă. O altă indicație nouă de cardiostimulare permanentă este reprezentată de sincopa la pacientul cu bloc de ramură şi PR lung (>300 ms), mai ales la pacienții vârstnici şi care asociază boală cardiacă structurală. Sunt prezentate de asemenea noi perspective şi recomandări cu privire la complicațiile cardiostimulării, locuri alternative de pacing în ventriculul drept, anticoagularea perioperatorie, pacing-ul şi explorarea prin rezonanță magnetică nucleară precum şi monitorizarea pacienților de la distanță. În concluzie, noul ghid al Societății Europene de Cardiologie sumarizează rezultatele noilor trialuri care au urmărit pacing-ul cardiac la pacienții cu bradiaritmii, oferind astfel recomandări pentru practica clinică bazate pe dovezi.

Astfel, în mod practic, indicațiile de cardiostimulare sunt împărțite pe trei categorii, pacienți cu bradicardie persistentă, pacienți cu bradicardie intermitentă documentată şi pacienți cu sincope şi bradicardie suspectată dar nedocumentată. (Tabelul IV).

Tabelul 4. Indicațiile cardiostimulării electrice permanente, Ghidul Societății Europene de Cardiologie, 2013

Pacienți cu bradicardie persistentă (sinusală sau bloc AV)
1. Când simptomele pot fi atribuite în mod cert bradicardiei datorate blocului sinoatrial sau atrioventricular
2. La pacienți cu bloc AV gradul 2 tip 2 indiferent de simptome
3. Când simptomele sunt probabil datorate bradicardiei, chiar dacă nu există dovezi clare

Pacienți cu bradicardie intermitentă documentată (sinusală sau bloc AV)
4. La pacienți cu bradicardie simptomatică documentatăşi datorată blocului sinoatrial sau atrioventricular
5. La pacienți cu bloc AV gradul 2 tip 2 şi gradul 3 indiferent de simptome
6. În sincopa reflexă, recurentă, apărută la pacienți peste 40 ani, la care au fost documentate pauze datorate blocului sinoatrial sau atrioventricular

Pacienți cu sincope şi bradicardie suspectată dar nedocumentată
7. La pacienți cu bloc de ramură intermitent şi la cei cu bloc de ramurăşi studiu electrofiziologic pozitiv definit ca interval HV ≥ 70 ms, sau la cei cu bloc AV gradul 2 sau 3 demonstrat prin stimulare programată sau provocare farmacologică
8. La pacienți selectați, cu sincopă neexplicată, în prezența blocului de ramură
9. În sindromul de sinus carotidian (dominant cardioinhibitor) şi sincope recurente
10. Poate fi indicat la pacienți peste 40 ani, cu răspuns cardioinhibitor la testul Tilt, care asociază sincope recurente frecvente, la care altă modalitate terapeutică a fost ineficientă

III.1. ARITMIA RESPIRATORIE constă în variația ritmului sinusal cu ciclul respirator. În inspir frecvența de descărcare a nodului sinusal este mai mare decât în expir, ceea ce determină apariția aritmiei respiratorii. Se caracterizează printr-o variație fazică a ciclului sinusal (intervalul P-P), astfel că durata maximă a ciclului sinusal minus durata minimă a ciclului sinusal depăşeşte 120 msec.

III.1.1. *Etiologie*: este cea mai frecventă formă de aritmie, considerată aspect al normalului la tineri. Incidența ei scade odată cu vârsta sau în contextul unei disfuncții a sistemului nervos vegetativ (neuropatia diabetică). Apare favorizată de o sensibilitate vagală crescută sau în context patologic în intoxicația digitalică.

III.1.2. *Clinic*: pulsul este neregulat, variabil cu fazele respiratorii. Uneori poate genera amețeli sau chiar sincope dacă pauzele sinusale sunt excesiv de lungi.

III.1.3. *Paraclinic*: Electrocardiograma decelează unde P de aspect normal, uneori cu o morfologie diferită, în funcție de focar, intervalul PR peste 120 msec, variații fazice ale ciclului sinusal P-QRS-T.

III.1.4. *Tratament*: constă în creşterea frecvenței cardiace, fie prin efort fizic, fie farmacologic dacă simptomatologia o impune (efedrină, atropină).

III.2. BLOCUL SINOATRIAL este o tulburare de conducere sinoatrială, depolarizarea nodului sinusal fiind întârziată sau chiar nu se poate transmite miocardului atrial.

III.2.1. *Etiologie*: afectări acute, tranzitorii (supradozaj de amiodaronă, digitală, boală ischemică coronariană, post chirurgie cardiacă, şoc electric extern) sau afectări cronice (boală mitrală, amiloidoză, mixedem, postoperator sau după stări infecțioase).

III.2.2. *Clinic*: uneori, prin impactul hemodinamic produce amețeli, presincopă/sincopă.

III.2.3. *Paraclinic*: Electrocardiografic aritmia este identificată printr-o pauză datorată absenței undei P, a cărei durată este un multiplu al intervalului P-P. Are trei forme, blocul sino-atrial de gradul I, II şi III (I şi III nu pot fi identificate pe electrocardiograma de suprafață, ci doar prin studiu electrofiziologic care înregistrează potențialul nodului sinusal şi măsoară timpul de conducere sinoatrială).

III.2.4. *Tratament*: În cazurile simptomatice tranzitorii se recomandă administrarea de atropină 0,5 mg i.v. În situațiile severe, cronice, se recomandă cardiostimularea electrică permanentă atrială sau bicamerală.

III.3. BOALA NODULUI SINUSAL (sindromul bradicardie-tahicardie) este forma cea mai severă a disfuncției de nod sinusal datorată insu-

ficienței intrinseci a nodului sinusal de îndeplinire a funcției de pacemaker dominant fiziologic. În literatura anglo-saxonă este menționat ca sindrom de sinus bolnav (*sick sinus syndrome*). Prezintă ca forme de manifestare: bradicardia sinusală, oprirea sinusală, blocul sinoatrial, ritmul joncțional, fibrilația atrială, tahiaritmii supraventriculare. Progresia bolii este lentă (10 – 30 ani) şi implică un prognostic nefavorabil grevat de evenimente tromboembolice, în contextul incidenței anuale de 5,3% a noi episode de fibrilație atrială.

III.3.1. *Etiologie*: Substratul este variabil: componentă familială, degenerativă, ischemică, malformații congenitale, hipertensiune arterială, cardiomiopatii, amiloidoză, post chirurgie cardiacă, idiopatic sau diverse droguri antiaritmice (beta-blocante, amiodaronă, verapamil sau digoxin). La pacienții cu opriri sinusale putem întâlni ritmuri ectopice atriale sau atrioventriculare joncționale de scăpare. Unii dintre cei cu fibrilație atrială persistentă sau fluter atrial pot avea o disfuncție latentă de nod sinusal care devine manifestă după cardioversia tahiaritmiei atriale. O modalitate de exprimare suplimentară a disfuncției de nod sinusal este şi absența răspunsului cronotrop adecvat la efort. Boala nodului sinusal, ca entitate clinică, cuprinde nu numai afectarea formării impulsului la nivelul nodului sinusal sau tulburări ale conducerii acestuia către atriul drept, ci şi o gamă variată de anomalii atriale care stau la baza dezvoltării tahiaritmiilor supraventriculare. În plus, unii pacienți cu semne de disfuncție a nodului sinusal pot asocia, de asemenea, tulburări de conducere atrioventriculare.

III.3.2. *Clinic*: Cel mai zgomotos simptom al afecțiunii este sincopa sau presincopa datorată opririi sinusale ori a blocului sinoatrial, care de multe ori poate fi reflex. Uneori pauzele sinusale sunt urmate de tahiaritmii supraventriculare care sunt suficient de rapide pentru a produce hipotensiune urmată de amețeală sau chiar sincopă. Alteori singurele simptome ale bolii sunt limitate la dispnee, fatigabilitate, palpitații, reducerea capacității de efort şi tulburări cognitive (confuzie, iritabilitate, amețeli), consecițe ale bradicardiei excesive (< 40/min) şi a incompetenței cronotrope. Aceasta din urmă poate fi definită ca fiind imposibilitatea atingerii la efort a 85% din frecvența cardiacă maximă teoretică corespunzătoare vârstei.

III.3.3. *Paraclinic*: Diagnosticul bolii de nod sinusal se bazează pe o serie de modificări electrocardiografice în relație cu simptome specifice: pauzele sinusale cu durata mai mare de 3 secunde sunt simptomatice, sau blocul sinoatrial (pauza este multiplu de interval PP). La pacientul cu sincopă de cauză

nedeterminată mecanismul este disfuncția paroxistică de nod sinusal care nu poate fi evidențiată de monitorizarea convenvențională Holter de 24 sau 48 ore. În aceste situații implantarea unui "loop recorder" poate fi singura soluție pentru diagnosticul corect. De asemenea trebuie să acordăm atenție relației dintre sindromul de nod sinusal bolnav şi sincopa mediată neurologic. O altă modalitate de evaluare este modularea autonomă care implică masajul de sinus carotidian, scăderea frecvenței sinusale la manevra Valsalva precum şi blocada farmacologică cu determinarea frecvenței cardiace intrinseci. În plus, la pacientul cu boala nodului sinusal testul de efort permite evaluarea răspunsului cronotrop la necesitățile metabolice. Separat de sincopa produsă de o pauză prelungită la terminarea unei tahicardii în sindromul bradi-tahi, numeroase sincope sunt produse sau favorizate de un arc reflex anormal. Mai mult, dacă o bradicardie evidentă defineşte sindromul de nod sinusal bolnav, semnificația bradicardiei intermitente şi a opririi sinusale este mai puțin clară.Din punct de vedere electrofiziologic evaluarea funcției nodului sinusal include măsurarea timpului de recuperare corectat al nodului sinusal, timpul de conducere sinoatrială, perioada refractară efectivă a nodului sinusal, înregistrarea directă a electrogramei sinoatriale dar şi efectele blocadei autonome asupra parametrilor evaluați.

III.3.4. *Tratament*: Soluția optimă pentru boala nodului sinusal simptomatică este cardiostimularea electrică permanentă bicamerală, cu modulare de frecvență şi funcții antitahicardice, urmată de tratament antiaritmic. Alegerea tipului de pacemaker este un deziderat pentru efectele clinice postimplant. Niciunul dintre studiile mari, randomizate, nu au arătat un beneficiu pe supraviețuire la pacienții cu stimulatoare bicamerale, în regim de stimulare atrială. Stimularea de tip atrial (AAIR) sau bicameral(DDDR) trebuie luată în considerare la pacientul cu boala nodului sinusal pentru prevenția fibrilației atriale şi a sindromului de pacemaker. Totuşi, prevenția fibrilației atriale în această populație nu a demonstrat reducerea riscului de accident vascular cerebral sau a mortalității. Este foarte important să conştientizăm că la cei mai mulți pacienți cu boala nodului sinusal conducerea AV este prezervată astfel încât aceştia nu au nevoie de cele mai multe ori de o stimulare a ventriculului drept.

Trebuie luat în considerare un generator de puls cu posibilitatea modulării de frecvență atunci când este vorba de pacienți cu incompetență cronotropă. Implantarea unui sistem AAIR la aceşti pacienți este o abordare extrem de economică în termeni de costuri, deşi ea este subutilizată datorită temerilor legate

de apariția fibrilației atriale sau de progresia către bloc atrioventricular. Aceste elemente de îngrijorare pot fi uşor îndepărtate dacă se acordă o atenție aparte selecției bolnavilor. Riscul de progresie către bloc atrioventricular este mai mică de 1% pe an la pacienții cu o conducere AV normală şi fără întârzieri de conducere intraventriculară pe ECG de suprafață la momentul implantului. Probabilittaea de instalare a fibrilației atriale este mică, sub 1,5% pe an, dacă pacientul este sub 70 ani la momentul implantului, nu are istoric de fibrilație atrială paroxistică şi nu prezintă întârzieri de conducere intraatriale. În sindromul bradi-tahi, cu numeroase episoade de fibrilație atrială paroxistică trebuie luată în considerare şi posibilitatea ablației prin radiofrecvență a focarelor ectopice versus pacing cardiac şi tratament antiaritmic, în cazuri selecționate.

III.4. BLOCURILE ATRIO-VENTRICULARE

Tulburările de conducere atrioventriculare se pot exprima fie prin încetinirea sau blocarea conducerii la nivelul nodului atrioventricular, fie prin accelerarea conducerii în cazul sindroamelor de preexcitație ventriculară.

Blocul atrioventricular constă în întârzierea sau blocarea conducerii impulsului electric de la atrii la ventriculi, atunci când joncțiunea atrioventriculară nu este refractară fiziologic. Sincronia dintre contracția atrială şi cea ventriculară este realizată prin intermediul nodului atrioventricular, singura structură de legătură între cele două etaje, cu rol în modularea impulsurilor atriale şi întârzierea depolarizării, ca element de protecție în transmiterea frecvențelor atriale rapide în cazul tahiaritmiilor supraventriculare. Blocurile atrioventriculare se clasifică în gradul I, gradul II tip Mobitz I (perioadele Luciani-Wenckebach) şi tip Mobitz II şi gradul III (total). Clasificarea oferă perspective asupra prognosticului şi istoricului natural al acestor afecțiuni şi rămâne utilă din punct de vedere clinic.

III.4.1. *Epidemiologie*: Boala sistemului de conducere atrioventriculară este relativ frecventă în populația generală, iar prevalența sa creşte odată cu înaintarea în vârstă.

III.4.2. *Etiologie*: Blocurile atrioventriculare pot fi tranzitorii sau permanente. De asemenea se pot clasifica în congenitale şi câştigate. Ca şi cauze câştigate ale tulburării de conducere: leziunile degenerative (cel mai frecvent), cardiopatia ischemică cronică, infarctul miocardic acut, bolile infiltrative şi de colagen, boli infecțioase, neuromiopatii precum şi cauze iatrogene: medicamen-

tos (amiodaronă, digoxin, betablocante, verapamil etc.), postprotezare valvulară, postablație cu radiofrecvență. Multe din cauzele blocurilor AV sau ale perturbărilor de conducere sunt cunoscute, dar obişnuit este dificil de menționat o cauză specifică la un caz individual. Cauzele reversibile de bloc AV au obişnuit un pronostic favorabil, şi ar trebui excluse. Afecțiunile structurale cardiace sunt obişnuit asociate cu tulburări ale sistemului de conducere AV şi au un impact major asupra prognosticului. Atunci când afecțiunile sistemului de conducere AV se suprapun peste afecțiuni structurale cardiace, alte tulburări de ritm, inclusiv tahiaritmiile atriale sau ventriculare, sunt frecvente şi cresc morbiditatea şi mortalitatea.

III.4.3. *Clinic*: În funcție de tipul blocului atrioventricular şi de gravitatea acestuia anamneza relevă prezența sincopelor Morgagni-Adams-Stokes, lipotimii, amețeli, semne de insuficiență cardiacă, angină pectorală precum şi semne de insuficiență circulatorie cerebrală (delir, stări confuzionale severe). Crizele sincopale sunt caracterizate de instalarea bruscă, fără semne premonitorii, cu producerea atât în orto cât şi în clinostatism, datorate scăderii bruşte a debitului cardiac la opririrea cordului (durată variabilă 5 – 15 secunde) şi reducerea brutală a irigației cerebrale. Ele sunt urmate de reluarea rapidă a stării de conştiență. Se pot solda cu traumatisme produse prin căderea bruscă. Examenul obiectiv decelează bradicardie severă (20 – 40/min), un ritm regulat, creşterea secundară a tensiunii arteriale sistolice, disociație între pulsul jugular şi cel arterial. La ascultația cordului se poate constata existența zgomotului ”de tun”, rezultat al întăririi zgomotului I prin suprapunerea sistolei atriale şi a celei ventriculare.

III.4.4. *Paraclinic*: Electrocardiografic, blocul atrioventricular de gradul I se manifestă prin alungirea intervalului PR peste 200 msec. Prelungirea conducerii atrioventriculare poate avea loc atât la nivelul nodului, cât şi a fasciculului His. Blocul atrioventricular de gradul II tip Mobitz I constă în alungirea progresivă a intervalului PR până când o undă P este blocată, după care secvența se reia. În blocul atrioventricular de gradul II tip II alternează undele P conduse cu cele care nu sunt conduse, într-o secvență de 2:1 (o undă P din 2 este condusă), iar pauza care urmează undei P blocate este dublul intervalului PP de bază. Blocul atrioventricular de grad înalt este o formă severă a blocului de gradul II, în care 2 sau mai multe unde P consecutive sunt blocate. Blocul atrioventricular de gradul III se caracterizează printr-o disociație completă între activitatea atrială

şi cea ventriculară, astfel încât toate undele P sunt blocate, iar complexele QRS au o frecvenţă cu atât mai redusă cu cât focarul de scăpare este mai jos situat. Poate apărea şi în fibrilația atrială permanentă.

III.4.5. *Tratament*: Strategia terapeutică trebuie individualizată în funcție de tipul tulburării de conducere. Blocul atrioventricular de gradul I nu necesită tratament în contextul unei funcții ventriculare normale. La pacienții cu PR mult alungit şi fenomene de insuficiență cardiacă severă cu repercusiuni asupra hemodinamicii, se poate implanta un stimulator cardiac bicameral sau se ia în considerare terapia de resincronizare cardiacă (dispozitiv tricameral). În blocul AV de gradul II tip I indicația de cardiostimulare electrică permanentă este controversată, dacă întârzierea conducerii nu se produce sub nodul AV sau nu există simptome. După unii autori implantarea unui stimulator cardiac ar trebui luată în considerare chiar şi în absența unei bradicardii simptomatice sau a unei boli cardiace structurale, deoarece supraviețuirea este mai bună la cei stimulați comparativ cu pacienții vârstnici asimptomatici, fără cardiostimulare, în special în blocul AV de gradul II tip I cu predominanță diurnă.

În blocul AV de gradul II tip II, cu complex QRS larg, se recomandă cardiostimularea electrică permanentă deoarece probabilitatea de progresia către blocul AV de gradul III şi apariția simptomelor este foarte mare. La pacienții cu bloc AV de gradul I pacing-ul cardiac nu este indicat decât dacă intervalul PR nu se poate adapta odată cu creşterea frecvenței cardiace şi este mai mare de 300 ms, producând simptome prin umplerea inadecvată a ventriculului stâng, sau creşterea presiunii în capilarul pulmonar deoarece sistola atrială are loc simultan cu cea ventriculară. În astfel de cazuri, puține la număr, studiile au dovedit o ameliorare a simptomelor la aceşti pacienți.Înainte de a lua decizia de implantare a unui stimulator cardiac permanent trebuie verificat dacă blocul AV nu este datorat unei cauze reversibile: infarct miocardic acut, tulburări electrolitice, droguri care pot fi întrerupte (digoxin, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice, beta-blocante), sleep apnee, hipotermie perioperatorie, inflamație sau hipotermie datorate unor factori ce pot fi evitați.

Blocul atrioventricular congenital este o entitate relativ rară, secundară dezvoltării embriologice anormale a nodului AV sau este rezultatul embrionic al lupusului eritematos matern. Bolile cardiace congenitale cum ar fi transpoziția de vase mari corectată, ostium primum atrial şi defectul septal ventricular pot fi asociate cu BAV de gradul III. În prezent este posibilă depistarea acestor

probleme la embrionul de 18-20 săptămâni.Ca şi problemă clinică pentru sugar şi copilul mic blocul AV congenital izolat este marcat în principal de o frecvență cardiacă neobişnuit de mică, mai mult decât de simptomele consecutive. ECG relevă de obicei un bloc atrioventricular de gradul III, stabil, cu complex QRS fin.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ioan Al, Tulburările de ritm şi de conducere, în Medicină Internă. Bolile cardiovasculare şi metabolice, Partea I, sub redacția L. Gherasim, vol 2, Editura Medicală, Bucureşti, 2004.
2. Issa Z, Miller JM, Zipes DP. Clinical arrhythmology and electrophysiology: A companion to Braunwalds Heart Disease, 1st ed. Saunders Elsevier, 2009.
3. Georgescu GIM, Arsenescu C. Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore, ed Polirom, 2001
4. Dan GA, Electrofiziologia intervențională – De la mecanism la terapie, Ed Mondocart Pres, 1999
5. Ginghină C, Date de fiziologie a sistemului cardiovascular în Mic tratat de cardiologie, sub red. Ginghină C, Ed. Academiei Române, Bucureşti 2010, 35-48.
6. Arsenescu Georgescu C, Stătescu C, „Tratamentul modern al aritmiilor", în Medicină Internă, Editor Prof. Dr. Gabriel UNGUREANU, Editura POLIROM Iaşi, 2014
7. Bernstein AD, Camm AJ, Fletcher RD et al: The NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code for antibradyarrhythmia and adaptiverate pacing and antitachyarrhythmia devices. Pace 1987;10:794.
8. Brignole M, Auriccio A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, European heart journal 2013;34:2281-2329;
9. Israel CW, ESC guidelines on pacemaker therapy 2013: what is new and relevant for daily practice?, Dtsch Med Wochenschr. 2013 Sep;138(39):1968-71
10. Pescariu S, Drăgulescu SI, Aritmiile – Ghid clinic, ed. Brumar, 2004.
11. Stătescu C, Sascău R, Arsenescu Georgescu C, „Functional Anatomy in Arrhythmias and Vascular Support of the Conduction System", în CARDIAC ARRHYTHMIAS, A.S. Kibos et al. (eds.), Springer-Verlag London 2014, p35-42; ISBN: 978-1-4471-5315-3 (Print) 978-1-4471-5316-0 (Online).
12. Ciudin R., Aritmiile Cardiace în Mic tratat de cardiologie, sub red. Ginghină C, Ed. Academiei Române, Bucureşti 2010, 679-710.

13. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al: Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. Lancet 1997; 350:1210-1216.

14. Stătescu C, Arsenescu Georgescu C, „Pacing Site – From Theory to Practice”, în CARDIAC ARRHYTHMIAS, A.S. Kibos et al. (eds.), Springer-Verlag London 2014, p605-611; ISBN: 978-1-4471-5315-3 (Print) 978-1-4471-5316-0 (Online).

15. Gillis AM: Redefining physiologic pacing: lessons learned from recent clinical trials. Heart Rhythm 2006; 3:1367-1372.

16. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, et al: AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24:358-365.

17. De Sisti A, Leclercq JF, Stiubei M, et al: P-wave duration and morphology predict atrial fibrillation recurrence in patients with sinus node dysfunction and atrial-based pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25:1546-1554.

18. Dobreanu D, Fiziologia inimii, University Press, Târgu Mureş, 2007.

22. Guțiu IA. Tulburări de conducere ale inimii – fiziopatologie, clinică, tratament, ed Tehnică, 1994.

19. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. Circulation 1981;63:1043–1049.

20. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KHJ, Whistance AWT. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? Heart 2004;90:169–174.

21. Kim YH, O’Nunain S, Trouton T et al. Pseudopacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 1993;4:178–182.

22. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Homberger LK et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 2002;39:130–137.

23. Balmer C, Fasnacht M, Rahn M et al. Long-term follow up of children with congenital complete atrioventricular block and the impact of pacemaker therapy. Europace 2002;4:345–349.

24. Villain E, Coastedoat-Chalumeau N, Marijon E et al. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. J Am Coll Cardiol 2006;48:1682–1687.

PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE, FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI

CONSIDERAȚII GENERALE

Conceptul prezentării şi studiului factorilor de risc cardiovasculari ca şi capitol definit între cele ale patologiilor cardiovasculare rezidă din necesitatea identificării pentru un pacient nu doar a unei condiții ca hipertensiv, diabetic sau dislipidemic ci printr-un profil complet de risc cardiovascular. Analiza într-un algoritm complex a acestui profil şi nu simpla sumare a anumitor patologii poate oferi o imagine reală asupra riscului de accident vascular acut cerebral sau coronarian al unui pacient. Într-o astfel de evaluare trebuie să intre în calcul nu numai boli ci şi alți parametri ce țin de pacient, ca vârsta, sexul acestuia, de exemplu. Rezultă un conglomerat de boli şi caracteristici ale pacientului a căror identificare permite o profilaxie primară şi secundară pentru bolile cardiovasculare.

În prezent, bolile reprezintă cauza neîmplinirii orizontului genetic uman de supraviețuire până la vârsta de 120 de ani. În cadrul lor, patologiile cardiovasculare ocupă, de departe, cea mai mare proporție, estimările menținându-le în aceeaşi ierarhie şi în decadele următoare. Termenul de boli cardiovasculare reuneşte diverse patologii ale inimii şi vaselor dar riscul cardiovascular se referă primordial la procesele de ateroscleroză ce antrenează subsecvent o întreținere deficitară sub raport de oxigenare şi aport de nutrienți a organelor şi sistemelor corpului uman. Pe lângă efectul cronic, deteriorativ în timp, degenerativ, accelerarea aterosclerotică constituie şi platforma pe care survin afectări cardiovasculare acute, esențial coronariene (ex. infarctul miocardic acut ş.a.) sau/şi cerebrale (ex. accidentul vascular cerebral acut ş.a.). Evoluția aterosclerotică se constituie ca un firesc al vieții umane debutând odată cu aceasta dar accelerarea acestui proces reprezintă patologie. Intervențiile medicale pentru limitarea acesteia sunt esențiale, configurarea unui profil complet de risc cardiovascular dobândind în acest sens consistență şi utilitate practică.

Aplicabilitatea practică a conceptului a suscitat încă de la început interesul companiilor de asigurări, atrase de pragmatismul identificării unor factori care să permită cuantificarea riscului unei persoane de a dezvolta în timp accidente vasculare cerebrale sau coronariene. Aceşti factori de risc cardiovascular sunt şi la momentul actual într-un continuu proces de validare şi completare, cu propuneri de noi membri mai ales de la dezvoltarea metodelor epidemiologice de studiu. Evidențierea prin studii epidemiologice de noi asocieri şi corelații generează o rafinare continuă a acestui profil de risc cardiovascular ce suplineşte, măcar şi parțial, misterul etiologic al acestor boli multicauzale. În multe boli cardiovasculare factorul etiologic nu este identificat, operând de aceea în conceptul factorilor de risc. Spre deosebire însă de factorii etiologici din feocromocitom de exemplu, la care apariția bolii este condiționată de existența factorului etiologic, pentru factorii de risc cardiovasculari boala cardiovasculară poate surveni şi în absența acestora. Factorii de risc cardiovasculari nu pot fi aşadar considerați ca agenți etiologici. Nu trebuie, de asemenea confundati nici cu markerii de boală, aceştia relevând existența bolii şi nu riscul ca aceasta să se producă.

Cuantificarea factorilor de risc permite exprimarea cifrică a riscului de boală cardiovasculară.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE

Factorii de risc cardiovascular reprezintă condiții ce se asociaza cu un risc crescut de dezvoltare a bolilor cardiovasculare.

Există mai multe clasificări ce încearcă sistematizarea acestor factori, ca:

- modificabili / nemodificabili
  - Nemodificabili: vârsta, sexul, istoricul familial de boală cardiovasculară cu debut precoce (adică prezența manifestărilor aterosclerotice la rudele de gr I la vârste de sub 65 ani pentru femei, respectiv sub 55 ani pentru rudele de sex masculin);
  - Modificabili: fumat, alcool, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arteriala (HTA), diabet zaharat, etc.;
- cauzali (majori) / condiționali / predispozanți / încărcătura ateromatoasă a pereților vasculari / aleatori
  - Majori: înalt prevalenți la nivelul populației în discuție, cu asociere dovedită ca înalt semnificativă şi independentă cu evoluția spre ac-

cident vascular cerebral sau coronarian, corecția acestora fiind cert eficientă în reducerea riscului cardiovascular; (ex. tabagismul, hipertensiunea arterială, nivelul seric al LDL, HDL, trigliceridelor, diabetul zaharat, sindromul metabolic).

- Condiționali: prevalență limitată, rol cauzal ce nu este pe deplin dovedit, (ex. nivelul seric crescut al lipoproteinei a şi particulelor mici de LDL, hiperhomocisteinemia, fibrinogenul, inhibitorul activatorului de plasminogen)
- Predispozanți: fără relație cauzală cu riscul de boală cardiovasculară dar care sporesc probabilitatea ca persoana să dezvolte în cursul vieții o anumită patologie cardiovasculară (ex. obezitatea, sedentarismul, antecedentele familiale, sexul masculin, alcoolismul, vârsta peste 45 ani, stresul psihic prelungit, anumite caracteristici de personalitate, rezistența crescută la insulină, statusul socioeconomic, particularitățile etnice).
- Încărcătura ateromatoasă a pereților vasculari: riscul dezvoltării de boli cardiovasculare ce derivă ca şi complicații ale plăcii ateromatoase arteriale poate fi estimat prin cunoaşterea severității leziunilor aterosclerotice (ex. elecrocardiograma de repaus, testare electrocardiografică de efort, ecocardiografia, coronarografia, ultrasonografia carotidiană, tomografia computerizată coronariană cu fascicol de electroni – TCCFE.
- Aleatori: acționează accidental, limitat în timp, putând însă creşte semnificativ riscul de apariție a bolilor cardiovasculare (ex. stresul acut fizic sau psihic, medicație cardiotoxică, contraceptive – efect protrombotic, antiaritmice – efect proaritmic, terapiile intervenționale cardiovasculare).

- clasici / noi

- Clasici: cei precizați anterior în ghiduri successive.
- Noi: cei propuşi recent comunității academice (ex. homocisteina şi deficitul homozigot al unor enzime din metabolismul acesteia, lipoproteina (a), factorii proinflamatori, protrombotici), sindromul de apnee în somn, disfuncția erectilă.

Vârsta şi sexul. Vârsta în sine nu produce boală cardiovasculară, dar este un marker pentru durata expunerii la diverşi factori de risc cardiovasculari. Există

diferențe de risc între femei şi bărbați, mai evidentă pentru boala coronariană unde bărbatul tânăr are un risc mai mare de 4-5 ori față de femei.

Factori psihosociali. Statusul socio economic, stressul, depresia, anxietatea contribuie la dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Toți sunt factori de risc modificabili prin schimbarea stilului de viață. Screeningul acestora constituie recomandare clasa IIa nivel C de evidență.

Biomarkeri. Screeningul hs-CRP şi homocisteinei poate fi utilizat la persoanele cu risc moderat (recomandare clasa II a nivel de evidență B). Administrarea de vitamină B pentru reducerea homocisteinei în prevenția bolilor cardiovasculare s-a dovedit ineficientă, testarea homocisteinei rămânând investigație de linia a-II-a în estimarea riscului cardiovascular.

Metode imagistice. Metodele imagistice pot fi relevante în evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu risc moderat. Măsurarea grosimii intimă medie carotide şi screeningul pentru plăci ateromatoase pe arterele carotide, precum şi indicele gleznă-braț constituie clasă de recomandare IIa nivel de evidență B pentru pacienții cu risc moderat.

Măsurarea grosimii intimei şi a mediei la nivelul carotidei comune constituie o modalitate de evidențiere a modificarilor vasculare ce apar în ateroscleroză. Grosimi peste 1,5 mm exprimă existența plăcii de aterom şi impun terapie.

Indicele gleznă-braț este un test cu sensibilitate 90% şi specificitate 98% în detecarea stenozelor arteriale semnificative ale membrului inferior şi constă în raportul dintre tensiunea arterială sistolică de la membrul inferior şi cel superior (măsurată la gleznă, respectiv la nivelul brațului).

Detecția prin imagini de rezonanță magnetică a bolilor cardiovasculare la subiecții asimptomatici ca investigație de rutină este limitată.

Diagnosticul altor patologii ce cresc riscul cardiovascular:

Gripa - creşte riscul de evenimente cardiovasculare, astfel că se recomandă vaccinarea anuală a celor cunoscuți cu BCV.

Boala cronică de rinichi (BRC) - microalbuminuria creşte riscul de boală cardiovasculară de 2-4 ori, iar riscul creşte de până la 50 ori în BCR stadiul 5 (RFG mai mic 15 ml/min/1,73 m^2).

Apneea obstructivă de somn - este asociată cu o creştere a morbidității şi mortalității cardiovasculare de 70%.

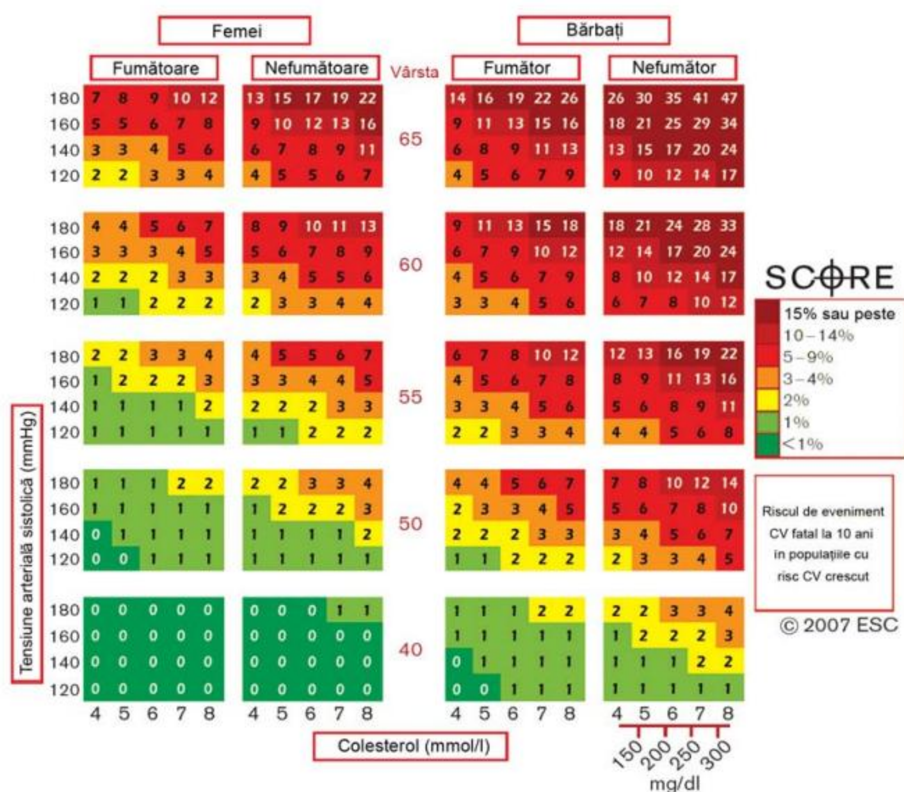
Disfuncția erectilă, bolile autoimune (psoriazisul, lupusul eritematos, artrita reumatoidă) sunt boli care cresc riscul cardiovascular.

PATOGENIE

Factorii de risc cardiovascular înseamnă risc de dezvoltare a bolilor cardiovasculare pe toate verigile patogenice cunoscute pentru aceste maladii. Predominant, factorii de risc cardiovascular potențează verigile fiziopatogenice ale aterosclerozei ce rezultă într-o degenerare accelerată a peretelui arterial, cu risc de complicație a acestuia prin ruptură, fisură, tromboză şi subsecvent accidente vasculare cerebrale şi coronariene.

DIAGNOSTIC

Grila SCORE estimează riscul pe 10 ani pentru un eveniment fatal datorat aterosclerozei (atac de cord, AVC, anevrism de aortă), bazându-se pe următorii factori de risc: vărstă, sex, fumat, TA şi colesterol total. Un risc calculat de 5% sau mai mare impune intervenție asupra stilului de viață şi uneori şi terapie medicamentoasă.



Vârsta	TA	Femei fumătoare (4 5 6 7 8)	Femei nefumătoare (4 5 6 7 8)	Bărbați fumători (4 5 6 7 8)	Bărbați nefumători (4 5 6 7 8)
65	180	7 8 9 10 12	13 15 17 19 22	14 16 19 22 26	26 30 35 41 47
	160	5 5 6 7 8	9 10 12 13 16	9 11 13 15 16	18 21 25 29 34
	140	3 3 4 5 6	6 7 8 9 11	6 8 9 11 13	13 15 17 20 24
	120	2 2 3 3 4	4 5 5 6 7	4 5 6 7 9	9 10 12 14 17
60	180	4 4 5 6 7	8 9 10 11 13	9 11 13 15 18	18 21 24 28 33
	160	3 3 3 4 5	5 6 7 8 9	6 7 9 10 12	12 14 17 20 24
	140	2 2 2 3 3	3 4 5 5 6	4 5 6 7 9	8 10 12 14 17
	120	1 1 2 2 2	2 3 3 4 4	3 3 4 5 6	6 7 8 10 12
55	180	2 2 3 3 4	4 5 5 6 7	6 7 8 10 12	12 13 16 19 22
	160	1 2 2 2 3	3 3 4 4 5	4 5 6 7 8	8 9 11 13 16
	140	1 1 1 1 2	2 2 2 3 3	3 3 4 5 6	5 6 8 9 11
	120	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2	2 2 3 3 4	4 4 5 6 8
50	180	1 1 1 2 2	2 2 3 3 4	4 4 5 6 7	7 8 10 12 14
	160	1 1 1 1 1	1 2 2 2 3	2 3 3 4 5	5 6 7 8 10
	140	0 1 1 1 1	1 1 1 1 2	2 2 2 3 3	3 4 5 6 7
	120	0 0 1 1 1	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2	2 3 3 4 5
40	180	0 0 0 0 0	0 0 0 1 1	1 1 1 2 2	2 2 3 3 4
	160	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	1 1 1 1 1	1 2 2 2 3
	140	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 1 1 1 1	1 1 1 2 2
	120	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 1 1 1	1 1 1 1 1

Fig. 1. Diagrama SCORE a Societăț ii Europene de Cardiologie

Risc foarte înalt:

- subiecți cu boală cardiovasculară documentată prin teste invazive sau neinvazive;
- diabet tip 1 sau 2 cu unul sau mai mulți factori de risc şi/sau afectarea organelor țintă (microalbuminurie 30-300 mg/24 ore);
- boala renală cronică severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m^2);
- SCORE ≥10%.

Risc înalt:

- prezența unui factor de risc precum HTA severă sau dislipidemia familial;
- diabet tip 1 sau 2 dar fără afectarea organelor țintă;
- boala renală cronică cu RFG 30-59 ml/min/1,73 m^2 ;
- SCORE între 5 şi 10%.

Risc moderat - subiecții cu SCORE 1-5%.

Risc scăzut - subecții cu SCORE <1%.

Acest sistem permite configurarea fluidă a unui profil ce poate cunoaşte în evoluție fie îmbunătățiri fie agravări, fiind astfel util atât în diagnostic cât şi pentru monitorizarea evoluției pacientului. Rezultă şi repere clare, un limbaj comun, standardizat valoros, prin aceasta, practicii clinice. Diagrama SCORE se poate constitui, de asemenea, într-un valoros instrument de lucru utilizabil în motivarea pacienților, eventual prin proiectarea în viitor a riscurilor actuale, potențiale sau viitoare, pentru creşterea complianței acestora la recomandările medicale de corecție a factorilor de risc cardiovascular.

Practic, prin identificarea în cadrul diagramei, pentru sexul corespunzător pacientului, a casetei celei mai apropiate de vârsta, valoarea de colesterol şi tensiunea arterială determinate la persoana analizată, se precizează valoarea riscului absolut de boli cardiovasculare fatale la 10 ani. Interpretarea acestui risc va avea însă în vedere faptul că, pe măsură ce persoana respectivă se apropie de următoarea categorie de vârstă, colesterol sau tensiune arterială, riscul va fi mai mare. Pot fi, prin aceasta, prevenite erori datorate limitărilor analizei prin diagramă SCORE. Astfel, în cazul unui rezultat de risc absolut scăzut, la o persoană tânără, raportarea la riscul absolut al categoriei sale de vârstă poate releva în fapt un risc relativ înalt. Pe măsura înaintării în vârstă, un risc relativ înalt se va transforma într-un risc absolut înalt iar această situație poate fi evidențiată prin analiza pe diagrama SCORE, dacă urmărim şi caseta de risc apropiat prin perspectiva de vârstă, colesterol sau tensiune arterială.

Procentul obținut se exprimă ca risc scăzut de deces prin boli cardiovasculare pentru valori < 1%, moderat 1 – 4 % şi înalt pentru valori ≥ 5%. În cazul unui rezultat de risc scăzut, recomandarea este de reevaluare a acestuia la un interval de 5 ani sau chiar mai devreme în cazul în care există modificări ale liniilor ghid referitoare la intervalele de încadrare ale diverşilor factori de risc incluşi în estimare.

Deşi de categorică utilitate, în principal din motive de resurse limitate, această evaluare a riscului de boli cardiovasculare este dificil de realizat la nivel populațional larg.

În acest sens, de utilitate practică este atitudinea de a evalua prin anamneză, examene clinice şi paraclinice, independent, factorii de risc cardiovascular, în special cei clasici (tabagism, vârstă, colesterol total, hipertensiune arterială) iar dacă vreunul dintre aceştia prezintă nivele foarte înalte, să se considere pacientul ca deja aparținând grupului de risc înalt pentru afecțiuni cardiovasculare, fără a mai fi necesară utilizarea diagramei SCORE. Diagrama SCORE să fie astfel rezervată cazurilor în care puțin, de la mai mulți factori de risc, trebuie verificat a nu rezulta în fapt într-un profil de risc înalt pentru pacient, prin combinarea sinergică a influenței factorilor de risc.

Putem, de asemenea, eluda utilizarea diagramei SCORE în cazul identificării existenței deja a bolii cardiovasculare aterosclerotice constituite (boala coronariană ischemică sau arteriopatia cronică obliterantă a membrelor inferioare, stenoze carotidiene, accidentele vasculare cerebrale sau echivalențe ale acesteia, cum este cazul diabetului zaharat tip 2 sau a celui de tip 1 ce asociază afectări de organe țintă – ex. microalbuminurie). Aceşti pacienți beneficiază optim de testarea electrocardiografică de efort, măsurarea indicelui intima – medie şi / sau evaluare computertomografică în secțiuni fine / RMN pentru calcularea scorului de calciu.

În ceea ce priveşte factorii de risc reprezentați de moleculele noi, acestea au valoare limitată în cuantificarea riscului. Proteina C high sensitivity este utilă doar la anumite grupe de pacienți iar testarea genetică, de asemenea, nu este recomandată de rutină.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

În cazul absenței identificării de boli cardiovasculare aterosclerotice instalate, cu excluderea diagnosticului de diabet zaharat tip 2, posibil cu diagnos-

tic de diabet zaharat tip 1 dar fără afectări ale organelor țintă (exclusă microalbuminuria), fără nivele mult crescute ale unui singur factor de risc şi cu un profil de risc la evaluarea SCORE ≤ 5% se consideră suficiente recomandări cu privire la menținerea statusului de nefumător (definit ca persoana ce a fumat în cursul vieții maxim 100 țigări) sau a celui de exfumător (abstinență tabagică, cu o durată de cel puțin 6 luni), cu evicția situațiilor de fumat pasiv. Se asociază recomandări de alimentație şi de activitate fizică pentru un control al încărcăturii lipidice corporale (IMC optim 18,5 – 24,9 sau mai specific pentru depunerile adipoase – circumferința taliei, optim < 80 cm la femei, respectiv < 94 cm pentru bărbați) şi a stilului de viață, pentru menținerea scăzută a riscului. Minim, activitatea fizică trebuie să cuprindă 30 minute de efort fizic moderat (ex. mers pe plan orizontal sau echivalențe), majoritatea zilelor săptămânii.

Intervențiile asupra stilului de viață trebuie să se adreseze managementului stresului, optimizării statusului socio-economic şi a celui psihoemoțional.

Reevaluarea la intervale regulate de timp este de asemenea recomandată, riscul de boli cardivasculare fiind un concept fluid ce poate varia în evoluție chiar şi numai prin avansarea în vârstă a pacientului.

1. Stoparea fumatului

Tabagismul reprezintă veriga cu potențialul cel mai important, încă insuficient exploatat, în eficiența unui program de reducere a riscului de boli cardiovasculare. Exprimat ca număr de ani ajustați din punct de vedere a calității vieții, ce pot fi salvați printr-o anumită intervenție (QALY quality-adjusted life year) intervențiile pe tabagism au raportul cost eficiență cel mai favorabil (900 de dolari per an comparativ cu statinele 14000 $ sau chimioterapicele în cancerul mamar, 18000 $, de exemplu).

Tabagismul înseamnă automat **boală, ateroscleroza accelerată** fiind un proces cert dovedit epidemiologic, clinic dar şi experimental. Toate componentele procesului de ateroscleroză pot fi reproduse în laborator prin expunere de artere coronare la ser de fumător, studiat comparativ cu expunerea acestora la ser de nefumător.

Această ateroscleroză accelerată se induce şi în cazul fumatului unei singure țigări pe zi, precum şi, aspect social foarte important, în cazul fumatului pasiv. Tabagismul devine astfel o **boală transmisibilă, contagioasă**, în momentele fumatului de tutun. Este principala motivație pentru care societățile educate, responsabile restrâng foarte mult locurile în care ar putea surveni, pen-

tru cetățenii ei, o expunere la fum de tutun. Renunțând la fumat, exfumătorul regăseşte integrarea socială, confortul conviețuirii în spațiile publice. Altminteri el trebuie să aibă pe conştiință afectarea sănătății celor pe care îi expune la fumul de tutun şi care îndreptățit îl limitează la spații izolate. Consumatorul de tutun ce conştientizează aceste aspecte trebuie însă ajutat prin asistență medicală de specialitate ce include evaluare sistematică a pacienților cu privire la potențialul lor statut de fumători, cu ofertă de consiliere psihocomportamentală şi terapie medicamentoasă a tabagismului.

Consilierea psihocomportamentală oferă soluții punctuale (de reconfigurare a spațiului de locuit, a relațiilor de servici etc), strategii eficiente, personalizate, în procesul de renunțare la fumat.

Terapia medicamentoasă disponibilă este în linii mari reprezentată de terapia de substituție nicotinică (sub formă de gumă de mestecat, spray-uri, inhaler nazal, plasturi, ş.a.), bupropion şi vareniclină. Eficiența terapeutică a substituenților nicotici este cuantificată ca odds ratio de 1,58 (95%, CI 1,50 – 1,66) iar cea a bupropionului 1,69 (95%, CI 1,53 – 1,85). Pentru vareniclină este probată o dublare, chiar triplare a eficienței comparativ cu tentativa de renunțare fără asistență medicală. În general, în practică, se asociază subtituenții nicotinici ori cu bupropionul ori, cu o eficiență ce pare superioară anterioarei, cu vareniclină. Există o perioadă inițială de creştere treptată a dozelor de medicație până la cea utilă (trei zile de bupropion 1 cp/zi -150 mg) apoi 1cp x 2 / zi, 7 săptămâni iar pentru vareniclină 0,5 mg / zi în primele trei zile, 0,5 mg x 2 / zi următoarele 4 zile apoi 1 mg x 2 / zi pentru un total de 12 săptămâni de tratament.

Medicația utilizată este în linii generale sigură, terapia de substituție nicotinică furnizând nicotina pe care de altfel fumătorul şi-ar administra-o fumând, evitând însă expunerea la încă alte 3999 de substanțe. Bupropionul, contraindicat în caz de patologii asociate cu risc convulsivant (epilepsie, etilism cronic) necesită prudența spațierii celor două administrări zilnice la un interval de minim 8 ore, cu administrarea a doua la distanță de ora de adormire (efect asociat antidepresiv). Vareniclina implicată în acuze de generare de boli psihice, risc suicidar crescut, agravare per se a riscului cardiovascular a fost dezincriminată de fiecare dată prin studiile efectuate de autoritățile competente (FDA şi EMA). Acestea susțin indicația de utilizare a acesteia în tabagism, cu reco-

mandarea evaluării prealabile a pacienților din punctul de vedere al antecedentelor sale psihiatrice şi al riscului său suicidar.

Efortul de a obține succes în renuțarea la tutun este unul de echipă iar pacientul trebuie asigurat de disponibilitatea echipei medicale de a-l asista pe parcursul întregii perioade de renunțare la tutun şi de încrederea acesteia în sansele sale de reuşită.

În afara corecției factorilor de risc identificați, majoritatea pacienților cu profil de risc înalt sau cu boli cerebro- sau cardiovasculare identificate beneficiază de abordare terapeutică sistematică cu statine, inhibitori de enzimă de conversie, antiagregante plachetare (aspirină / clopidogrel), betablocante, vaccinare antigripală anuală.

2. Dieta

O dietă sănătoasă ca mijloc de prevenție cardiovasculară constituie clasă de recomandare I nivel de evidență B. Ghidul ESC de prevenție cardiovasculară 2012 limitează consumul de sare la mai puțin de 5 g/zi şi recomandă consum de fibre 30-45 g/zi (cereale, fructe, legume), 200 g fructe /zi, 200 g legume/zi, peşte de 2 ori/săptămână, mai puțin de 10 % din totalul de energie furnizată de alimente să fie adusă de acizi graşi saturați şi mai puțin de 1 % de grăsimi trans nesaturate, limitându-se consumul de alcool la 20 g/zi la bărbați şi 10 g/zi la femei.

Încă din 1965 este cunoscut rolul înlocuirii acizilor saturați din dietă cu acizii graşi nesaturați în scaderea nivelului seric de colesterol total. Studiile clinice şi epidemiologice evidențiază acum că riscul de boală cardiovasculară este redus cu 2-3 % prin înlocuirea acizilor graşi saturați din dietă cu acizi graşi polinesaturați.

Acizii graşi polinesaturați se împart în două subgrupuri - acizii graşi omega 3 (docosahexaenoic, alfa linoleic şi eicosapentaenoic) din uleiul de peşte gras şi acizii graşi omega 6 (linoleic, gamma linoleic şi arahidonic) din plante, uleiul de porumb şi floarea soarelui. O subclasă a acizilor graşi nesaturați, numită trans (prezentă în margarină şi produse de patiserie, ca rezultat a hidrogenării industriale a grăsimilor vegetale şi a uleiurilor) participă la creşterea colesterolului seric şi scăderea HDL-C.

Nucile, alunele şi migdalele, prin conținutul lor de acizi polinesaturați (acidul linoleic şi alfa linoleic) reduc riscul de infarct nonfatal dacă se consumă în cantitate de 150 grame săptămânal.

Efectul sodiului în patogenia TA este bine cunoscut, recomandându-se ingestia a mai puțin de 5 g/zi pentru subiecții hipertensivi. În 2010 a fost publicat primul studiu care cuantifică numărul de cazuri de boală coronariană, accident vascular şi infarct miocardic ce pot fi prevenite prin reducerea consumului de sare.

Potasiul este un alt mineral care afectează TA, consumul unei cantități crescute de potasiu reducând TA şi riscul de AVC.

Consumul moderat de alcool (10-30 g/zi) reduce mortalitatea cardiovasculară. Vinul roşu este protector cardiovascular datorită conținutului său în polifenoli cu efecte vasodilatorii, antitrombotice şi antioxidante. Nu există indicații pentru consumul de alcool în prevenția cardiovasculară, întrucât nu există studii randomizate care să susțină beneficiul său.

Dieta mediteraneană, constând în consumul redus de grăsimi animale,cantități moderate de ouă, lactate şi aport crescut de legume, fructe, cereale, nuci, ulei de măsline este considerată dieta care reduce nivelul factorilor de risc cardiovasculari şi scade mortalitatea generală şi cea de cauză cardiacă. Există multiple studii care atestă contribuția acestei diete în prevenția primară, dar puține care să demonstreze beneficiul acesteia la indivizi cu boală cardiovasculară cunoscută.

Creşterea greutății corporale contribuie la creşterea riscului cardiovascular prin creşterea rezistenței la insulină, crşterea tensiunii arteriale, creşterea procesului inflamator sistemic şi a statusului protrombotic.

În funcție de indicele de masă corporală IMC, The National Institute of Health şi WHO clasifică obezitatea în trei clase, cu un IMC normal de 18,5-24,9 kg/m^2, subponderal< 18,5 kg/m^2, supraponderal IMC 25-29,9 kg/m^2, obezitate IMC ≥30 kg/m^2 (clasa 1 IMC 30- 34,5 kg/m^2, clasa 2 IMC 35-39,9 kg/m^2, clasa 3 IMC ≥40 kg/m^2).

Terapia medicamentoasă cu orlistat sau chirurgia sunt opțiuni pentru subiecții cu IMC ≥35 kg/m^2 în prezența comorbidităților. Scăderea în greutate a persoanelor obeze este clasă de recomandare I nivel de evidență A.

3. Activitatea fizică

Participarea regulată la activități fizice sau exerciții aerobice este asociată cu scăderea mortalității cardiovasculare la indivizi sănătoşi, la subiecți cu factori de risc coronarieni şi pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută. Efectuarea a 2,5-5 ore/săptămână de activitate fizică moderată sau 1-2,5

ore/săptămână de activitate intensă constituie clasă de recomandare I nivel de evidență A. Combinarea dintre aportul excesiv caloric şi lipsa activității fizice reprezintă un factor de risc pentru sindromul metabolic.

În raportul publicat în AHA 2009 arată că o treime din copii cu vărsta cuprinsă între 2 şi 9 ani sunt obezi.

Activitatea fizică menține greutatea corporală sau chiar o reduce, modifică profilul lipidic prin creşterea HDL-C şi scăderea trigliceridelor, creşte sensibilitatea la insulină şi scade tensiunea arterială.

4. Managementul factorilor psihosociali

Managementul stresului psihosocial contribuie la prevenția bolilor cardiovasculare. Acest deziderat se poate realiza prin consiliere, meditație, yoga, tehnici de respirație şi relaxare musculară. Indicația de tratament a depresiei, anxietății, psihoterapia în cazul pacienților cu boala cardiovasculară constituie clasă de recomandare IIa nivel de evidență A. Pacienții cu boală coronariană care asociază depresie pot fi tratați prin psihoterapie şi inhibitori ai captării de serotonină, dar efectul lor pozitiv în prevenția cardiovasculară este neconcludent.

5. Tratamentul adecvat al TA

Într-un mare număr de studii epidemiologice s-a evidențiat faptul că valorile crescute ale tensiunii arteriale constituie factor de risc pentru insuficiența cardiacă, boala coronariană şi mai recent pentru fibrilația atrială şi demență.

Intervenția asupra stilului de viață la pacientul hipertensiv poate permite scăderea dozelor de medicație antihipertensivă la pacienții aflați deja în tratament.

6. Controlul diabetului

Pentru pacienții cu diabet constituie clasă de recomandare I nivel de evidență A menținerea unei Hb A1c mai mică de 7 % şi tratamentul cu statine pentru reducerea riscului cardiovascular.

Tratamentul intensiv al hipertensiunii arteriale la pacienții diabetici reduce riscul de boală micro şi macrovasculară.

În cazul însă a identificării de boli cardiovasculare aterosclerotice instalate, de diabet zaharat tip 2 sau diabet zaharat tip 1 asociind microalbuminurie, de nivele mult crescute ale unui singur factor de risc sau a unui profil de risc la evaluarea SCORE ≥ 5% (respectiv 10 % în cazul persoanelor cu vârste de peste 60 ani) intervențiile anterioare trebuie suplimentate medicamentos.

Factorii cauzali de risc cardiovascular reprezintă principala țintă de terapie, principiul fundamental al profilaxiei primare stipulând necesitatea ca orice factor de risc cauzal să fie tratat imediat ce este detectat.

PROGNOSTIC

În lipsa intervenției de corecție a profilului de risc cardiovascular, evenimentele cerebro- şi cardiovasculare survin conform estimărilor conturate prin utilizarea scorurilor de risc.

Estimarea prin diagrama SCORE se referă specific la riscul de deces prin evenimente cerebro- şi cardiovasculare în perspectiva următorilor 10 ani.

Intervențiile de corecție a factorilor de risc cardiovascular se traduc în ameliorarea prognosticului acestor pacienți.

MESAJE FINALE

• Analiza condițiilor ce se asociaza cu un risc crescut de dezvoltare a bolilor cardiovasculare oferă posibilități de profilaxie primară şi secundară a patologiilor cardiovasculare.

• Evaluarea izolată a riscului cardiovascular pe care un factor îl implică subevaluează necesarul de intervenție terapeutică, irosind potențialul profilactic disponibil.

• Efectul sinergic al cumulării la acelaşi pacient a mai multor factori de risc poate fi adecvat exprimat prin utilizarea diagramei SCORE.

• Domeniul factorilor de risc cardiovascular este într-un permanent proces de reevaluare şi sistematizare prin studii, în atenția cercetării medicale datorită potențialului său extraordinar de identificare şi dezvoltare de strategii de reducere a impactului patologiilor cardiovasculare.

PROFILAXIA PRIMARĂ ŞI SECUNDARĂ

Prevenția bolilor cardiovasculare are drept scop reducerea morbidității şi mortalității prin boală cardiovasculară, creşterea speranței de viață şi menținerea calității acesteia.

Aceste deziderate pot fi atinse prin utilizarea anumitor forme de screening pentru identificarea indivizilor cu risc înalt de a dezvolta boală cardiovasculară țintind reducerea factorilor de risc (**prevenție primară**) şi prevenirea recurențe-

lor şi a progresiei bolii la pacienți cu boală cardiovasculară deja clinic manifestă (prevenție secundară).

Ghidurile curente de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică recomandă măsurarea riscului total de boală aterosclerotică coronară sau risc cardiovascular folosind diverse sisteme de măsurare (Framingham, SCORE-Systematic Coronary Risk Evaluation, ASSIGN, PROCAM, WHO), cele mai folosite fiind Framingham sau grila SCORE.

Prevenția secundară se adresează pacienților care au avut un eveniment cardiovascular, presupune consiliere în ce priveşte stilul de viață şi are ca obiective oprirea fumatului, dieta sănătoasă şi scădere în greutate, scăderea tensiunii arteriale, activitatea fizică, managementul factorilor psihosociali, scăderea tensiunii arteriale, managementul dislipidemiilor cu obținerea valorilor țintă recomandate pentru fiecare clasă de risc.

În **sinteză**, obiectivele prevenției bolilor cardiovasculare constau în: absența fumatului; alegerea unei alimentații sănătoase; activitate fizică de 30 de minute de activitate moderată pe zi sau echivalențe; IMC <25 kg/m^2 şi evitarea obezității centrale; TA <140/90 mmHg (<130/80 mmHg la cei cu boli cardiovasculare instalate sau cu diabet zaharat); colesterol total <5 mmol/l (~ 190 mg/dl) (<4,5 mmol/l (~ 175 mg/dl), opțional <4 mmol/l (~ 155 mg/dl) la cei cu boli cardiovasculare instalate sau cu diabet zaharat); LDL-colesterol <3 mmol/l (~ 115 mg/dl) (<2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl) în caz de risc moderat, de dorit <1,8 mmol/l (~ 70 mg/dl) la cei cu boli cardiovasculare instalate sau cu diabet zaharat sau măcar o reducere cu mai mult de 50 % a valorii sale); glicemie à jeun <6 mmol/l (~ 110 mg/dl) (la cei cu boli cardiovasculare instalate sau cu diabet zaharat de urmărit menținerea şi a HbA1c < 7%).

BIBLIOGRAFIE

1. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Riserus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? Am J Clin Nutr 2011;93:684–688.
2. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. J Am Coll Cardiol 2010;55:1169–1177.

3. Carmen Ginghină-Mic tratat de cardiologie.Bucureşti, Editura Academiei Române 2010.
4. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Bonaa KH, Spence JD, Nygard O, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Bennett D, Mir F, Peto R, Collins R. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. Arch Intern Med 2010;170:1622–1631.
5. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Heart Journal 2012; 33: 1635-1701
6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical, European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701
7. Francqueville T, Lefort C. Le Book des ECN la revue du practicien, ediția în limba română. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațeganu, Cluj-Napoca, 2011
8. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med 1999;340:920–926.
9. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care patients with depression and chronic illnesses. N Engl J Med 2010;363: 2611–2620.
10. Le Book des ECN - la revue de praticien.Cluj Napoca, Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, 2011.
11. Trofor Antigona, Ghid de renunțare la fumat şi asistență de specialitate a fumătorului (GREFA) ediția a doua Ed. Tehnopress 2010, 31 – 61.

ANGINA PECTORALĂ STABILĂ ŞI INSTABILĂ

I. ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Ischemia miocardică se defineşte prin lipsa de oxigenare a miocardului, consecința unei perfuzii inadecvate.

Determinanții consumului de oxigen miocardic sunt frecvența cardiacă, inotropismul, tensiunea parietală şi masa miocardică. Miocardul consumă maximum de oxigen în timpul sistolei izometrice, în timpul ejecției şi al diastolei consumul de O_2 fiind foarte mic. Consumul de oxigen creşte direct proporțional cu frecvența cardiacă. Creşterea inotropismului (cuantificat prin viteza maximă de scurtare a fibrei musculare) determină creşterea consumului de oxigen. Tensiunea parietalăeste direct proporțională cu raza ventriculară şi cu presiunea sistolică şi invers proporțională cu grosimea peretelui ventricular (legea Laplace). Creşterea tensiunii parietale induce direct proporțional creşterea consumului de oxigen miocardic. De asemenea, consumul de oxigen este cu atât mai mare cu cât masa miocardică este mai mare.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Cardiopatia ischemică reprezintă un sindrom cu etiologie multiplă care constă în perturbarea funcțiilor cardiace ca urmare a dezechilibrului dintre aportul şi necesitățile miocardului în oxigen. Conceptul de cardiopatie ischemică include mai multe entități patologice: angina pectoral (AP) stabilă şi instabilă, infarctul miocardic acut şi cronic, tulburări de ritm şi de conducere, ischemia miocardică silențioasă, insuficiența cardiacă şi moartea subită coronariană.

Cauzele cardiopatiei ischemice sunt: ateroscleroza coronariană (99%), tromboza pe o placă de aterom complicată, spasmul coronarian, embolia coronariană, arterite coronariene, obstrucții sifilitice (gome la nivelul arterelor coronare mari), originea anormală a unei artere coronare (din artera pulmonară).

PATOGENIE

Rețeaua arterială coronariană include: artere coronare mari, de conductanță, localizate subepicardic (de regulă sunt sediul leziunilor aterosclerotice obstructive); artere coronare intramurale, de rezistență, a căror diametru depinde de tonusul vasomotor coronarian. În condiții normale efortul fizic determină dilatarea în principal a vaselor de rezistență, inducând creşterea fluxului sanguin coronarian de 4-5 ori. Există doi determinanți principali ai rezervei coronariene: fluxul sanguin maximal şi fluxul sanguin de repaus. Orice factor care limitează rezerva coronariană precipită apariția ischemiei miocardice.

Mecanismele ischemiei miocardice sunt reprezentate de:

- limitarea fluxului sanguin coronarian prin leziuni anatomice obstructive ale arterelor coronare mari;
- creşterea nevoilor de oxigen la nivelul miocardului (tahicardie, stimularea inotropismului la efort, creşterea razei ventriculului stâng, hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară stângă);
- spasmul coronarian.

Ateroscleroza coronariană se localizează în principal pe vasele de conductanță subepicardice. O stenoză care ocupă sub 75% din suprafața de secțiune a unei artere coronare permite un flux sanguin normal în repaus şi o creştere adecvată la efort (pacienți asimptomatici). La o stenoză coronariană de 75-80% fluxul coronarian se menține normal în repaus, dar devine insuficient la efort, determinând apariția ischemiei miocardice şi implicit a durerilor anginoase de efort. Când stenoza coronariană ocupă mai mult de 80% din suprafața lumenului vascular fluxul coronarian devine insuficient atât în repaus, cât şi la efort, inducând simptome.

Placa de aterom se poate complica prin:

- ulcerație cu stimularea procesului de agregare plachetarăşi apariția trombozei care induce în scurt timp ocluzie coronarianăşi apariția infarctului miocardic acut;
- hemoragie subintimală cu creşterea bruscă în volum a plăcii de aterom.

În angina pectorală stabilă substratul anatomic este reprezentat de placa de aterom necomplicată care ocupă peste 75% din lumenul coronarian. În angina pectorală instabilăşi infarctul miocardic acut plăcile de aterom pot să nu fie critice (sub 75%), dar se complică brusc, cel mai frecvent prin ulcerație şi mai rar prin hemoragie subintimală. O obstrucțiecoronariană care se dezvoltă pro-

gresiv induce apariția unei circulațiicoronariene în teritoriul ischemic, concomitent cu dilatarea arterelor situate distal de obstrucție, ceea ce determină ameliorarea perfuziei ariei substenotice. Pe de altă parte, când o placă de aterom se complică, apare brusc obstrucția trombotică a arterei coronare implicate, cu evoluție mult mai gravă (nu există circulație colaterală).

Efectele ischemiei miocardice sunt:

- durerea anginoasă, expresia hipoxiei miocardice;
- efectul de rigidizare (stiffness) sau de deteriorare a funcției diastolice a miocardului, care induce creşterea presiunii terminal-diastolice din ventriculul stâng, cu apariția din punct de vedere clinic a dispneei şi riscului de edem pulmonar acut;
- perturbarea funcției sistolice a ventriculului stâng;
- modificări metabolice rezultate din trecerea la metabolismul anaerob cu producerea de acid lactic şi apariția acidozei locale (din consumator miocardul devine producător de lactat);
- modificări electrocardiografice specifice.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Durerea anginoasă reprezintă o entitate eminamente clinică, definită prin:

- sediu: retrosternal (forma centrifugă a durerii);
- iradiere: precordială, la baza gâtului, gonion, mandibulă,umăr, cot, pumn atât pe stânga cât şi pe dreapta. Forma centripetă a durerii începe în locurile de iradiere şi difuzează spre regiunea retrosternală;
- caracter: “apăsare”, “presiune difuză”, “constricție”,”arsură”;
- circumstanțe de apariție:

  • efortul fizic (cel mai adesea dimineața, la primii paşi făcuți afară); momentul apariției durerii anginoase este definit ca prag anginos calculat ca produsul între frecvența cardiacă şi tensiunea arterială sistolică în momentul apariției durerii (exprimă cantitatea de efort la care apare durerea anginoasă);

  • frigul, vântul: prin spasm al arterelor coronare sau prin declanşarea reflexelor de vasoconstricție;

  • stresul emoțional;

• spontan (de regulă prin spasm coronarian).

- durata şi ritmul crizelor anginoase: de regulă criza de AP durează câteva minute (maxim 15-20 minute); o durere de ordinul secundelor (< 40-50 s) sau foarte lungă (mai lungă de 20 de minute nu este AP); AP de efort se manifestă mai ales dimineața, explicân- du-se prin apariția fenomenului de precondiționare (pe parcursul zilei pacientul nu mai simte la fel intensitatea crizelor anginoase).
- modul de dispariție: AP dispare la 1-3 minute de la încetarea efortului; durerea anginoasăcedează la nitroglicerină, prin vasodilatație venoasă sistemică şi scăderea postsarcinii, volumului telediastolic ventricular stâng şi implicit a lucrului mecanic necesar pentru contracția miocardică; nitroglicerina se administrează sublingual, cu bolnavul aşezat pe scaun (nu în picioare – risc de hipotensiune ortostatică; nu culcat – creşterea întoarcerii venoase), maxim 3 tablete la interval de 5 minute, dacă durerea nu cedează complet;
- simptome de însoțire: criza de AP poate fi însoțită de anxietate şi dispnee.

Diagnosticul nonverbal al AP se face prin gesturi: “semnul pumnului încleştat”, “semnul palmei deschise”, etc.

P.D. White a propus o serie de criterii care pot infirma durerea de tip anginos:

- durere acută ca o străpungere de cuțit;
- durere acută cu durată de secunde;
- durere acută arătată cu degetul;
- durere acută de peste 30 de minute (excepție fac AP instabilă, infarctul miocardic acut);
- durere acută provocată sau ameliorată de mese;
- durere ameliorată de efort;
- durere influențată de respirație.

Examenul fizic prezintă caractere diferite, în funcție de momentul realizării. În afara crizei, examenul clinic este dominat de semne ale aterosclerozei sistemice (sufluri arteriale, gerontoxom, xantelasmă, aspect sinuos al arterelor, lipsa pulsului la arterele pedioase şi eventual asistolă la masajul sinusului carotidian) şi ale unor afecțiuni cauzale sau tangente (stenoză aortică valvulară, insuficiență aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, hipertensiune arteria-

lă, fibrilație atrială, aritmie extrasistolică, anemie, hipertiroidie, etc.). În criză, ascultator se poate evidenția galop atrial, ventricular sau de sumație, suflu sistolic mitral, modificări ale pulsului şi tensiunii arteriale, acestea dispărând la remiterea durerii. Dacă în criză nu apare tahicardia şi creşterea tensiunii arteriale atunci ar putea fi vorba de prezența unui spasm coronarian.

b. Explorări paraclinice

Examenele paraclinice pot fi utile în evaluarea severității pacientului anginos, nu şi în diagnostic.

Examenul electrocardiografic (ECG) poate fi efectuat atât în criza de AP cât şi în perioada asimptomatică. Între crizele de AP 70% dintre înregistrările ECG sunt normale, saupot apărea modificări nespecifice: HVS, BRS, BRD, FA, ESA, ESV sau modificări de tip ischemic ale segmentului ST şi negativarea undei U.

În timpul crizei de AP 20% dintre înregistrările ECG pot fi normale. Ischemia miocardică se poate manifesta sub diferite forme:

- subdenivelare de segment ST orizontală sau oblic descendentă ≥0,1 mV (1 mm) la ≥ 0,08 s de punctul J (ST80) la frecvență cardiacă mai mică de 135/min, sau la ≥0,06s de punctul J (ST60) la o frecvență ≥ 135/min.; subdenivelarea în formă de U sau de tip ascendent nu are semnificație ischemică; morfologia undei T nu prezintă importanță diagnostică;
- supradenivelare de segment ST – caracteristică AP vasospastice;
- creşterea amplitudinii complexelor QRS (efect Brodie);
- apariția unei unde U negative semnifică o afectare coronariană foarte severă, în 70-80% din cazuri fiind interesat trunchiul comun al coronarei stângi.

Modificările de tip ischemic din AP stabilă trebuie să fie concordante, să apară în cel puțin 2 derivații adiacente aceluiaşi teritoriu miocardic (Fig.1). Modificările ECG au caracter reversibil spontan sau la administrarea de nitroglicerină.

Înregistrarea HOLTER ECG şi “jurnalul pacientului” pot aduce date suplimentare asupra caracterului crizelor anginoase.

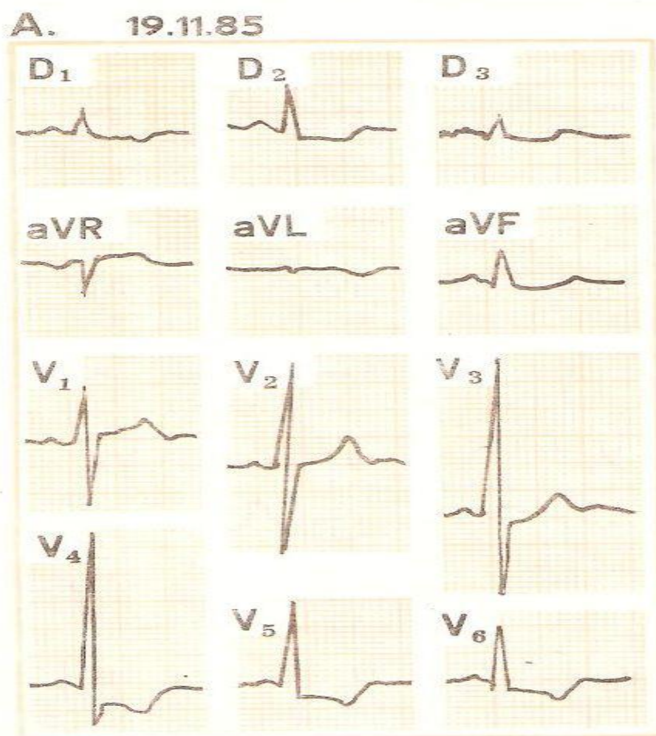


Fig. 1. Modificările segmentului ST în criza de AP

În cazurile în care nu s-a obiectivat dovada cardiopatiei ischemice se pot realiza testele de provocare:

- Testul de efort (cicloergometru, covor rulant): pozitivitatea testului este susținută de corelarea modificărilor ECG cu apariția durerii de tip anginos. Serveşte mai ales la aprecierea severității bolii. Gradul de severitate al bolii este direct proporțional cu numărul de derivații în careapar modificările ECGşi invers proporțional cu nivelul de efort la care acestea se produc. Testul de efort poate fi utilizat şi în aprecierea eficienței tratamentului. Un test de efort maximal este definit prin frecvența cardiacă maximă teoretică la care trebuie să ajungă pacientul (FCMT=220-vârsta, la bărbați; 200-vârstaX0,85, la femei).
- Testul de electrostimulare cardiacă: se creşte frecvența cardiacă cu 10 bătăi/minut urmărindu-se apariția durerii de tip anginos şi a semnelor ECG de ischemie miocardică.
- Testul cu dipiridamol: pe coronare normale produce vasodilatație; administrat iv. la un pacient coronarian poate produce ischemie şi angină

prin fenomenul de “furt” secundar vasodilatației patului coronarian normal.

- Testul cu Ergonovină: produce vasospasm.
- Scintigrafia miocardică: poate fi cuplată cu testele de efort sau cu testul cu dipiridamol.
- Ecocardiografia de stress: poate evidenția tulburări ale contractilității miocardice.

Pentru evidențierea leziunilor coronariene responsabile de simptomatologie se poate efectua coronarografia electivă. În funcție de caracterele leziunii se poate realiza tratamentul intervențional (leziuni scurte, excentrice, la distanță de bifurcații), chirurgical (leziuni lungi, cu interesarea bifurcațiilor) sau conservator (leziuni inabordabile).

Indicațiile coronarografiei în AP stabilă

- Risc cardiovascular crescut.
- Aritmii ventriculare semnificative sau apărute după stop cardiovascular resuscitat(în absența identificării unor cauze non-cardiace).
- Reapariția precoce a simptomelor moderate sau severe după revascularizare.
- Risc înalt de restenoză după angioplastie.
- Prezența unor simptome care necesită luarea în considerare a revascularizării.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul anginei pectorale stabile poate fi structurat astfel:

- Corecția factorilor de risc cardiovascular; măsuri nefarmacologice generale
- Terapia medicamentoasă
- Terapia de revascularizare

a. Terapia nonfarmacologică

Terapia nonfarmacologică presupune adoptarea unui stil de viață sănătos care să se adreseze combaterii factorilor de risc coronarian.

Factorii de risc coronarian pot fi împărțiți în factori modificabili şi nemodificabili. Printre factorii de risc nemodificabili se numără: vârsta, sexul

(mai frecventă la bărbați), ereditatea, tipul de personalitate (tipul B este mai predispus). Dintre factorii de risc modificabili menționăm: fumatul, hipertensiunea arterială, obezitatea, hiperlipoproteinemia, diabetul zaharat, sedentarismul, stress-ul psiho-emoțional.

Regimul alimentar hipolipidic, renunțarea la fumat, scăderea ponderală treptată la obezi sunt elemente obligatorii ale terapiei nefarmacologice la pacienții anginoşi.

Activitatea fizică moderată determină scăderea LDL-C şi creşterea HDL-C.Limitarea sau eliminarea consumului de alcool reprezintă o măsură terapeutică adjuvantă.

b. Terapia farmacologică

Grupele de medicamente utilizate în tratamentul AP stabile sunt reprezentate de nitrați, beta-blocante, antagoniştii canalelor de calciu, medicația antiagregantă plachetară, şi statinele.

Nitrații

Oxidul de azot reprezintă un agent natural care determină vasodilatație prin legarea de receptori din stratul muscular al vaselor. Acțiunea vasodilatatoare este în special la nivelul sistemului venos şi mai puțin pe arteriole.Venodilatația determină sechestrarea sângelui în rezervorul venos al miocardului şi redistribuția fluxului sanguin din zonele neischemice în zonele ischemice subendocardice.

Arteriolodilalația se realizează la nivelul coronarelor de conductanță normale, mai ales când sunt spastice, dar şi la nivelul coronarelor cu stenoză excentrică, prin dilatarea porțiunii normale. De asemenea, prin efectul venodilatator sistemic, nitrații scad presarcina şi implicit necesarul de oxigen la nivelul miocardului.

Printre efectele nefavorabile ale nitraților se numără tahicardia şi hipotensiunea arterială. Administrarea preparatelor retard orale, percutane sau în perfuzie continuă poate determina apariția toleranței, motiv pentru care se vor administra la intervale orare asimetrice sau discontinuu.

Nitrații se gãsesc sub diferite forme:

1. Nitroglicerina (NTG): un comprimat conține 0,5 mg, o fiolă conține 5 mg, aerosolii dozați conțin 0,4 mg. Administrarea sublinguală determină apariția efectului în 2-5 min, cu o durată a acțiunii de 10-30 min, putându-se administra 3-5 comprimate la intervat de 5 min. Nitroglice-

rina transdermică conține între 5-20 mg având o durată de acțiune de aproximativ 12 ore.

2. Isosorbid dinitratul (ISDN): în administrarea sublinguală (un comprimat conține5 mg) acțiunea apare cu 2-3 min mai târziu decât în cazul nitroglicerinei, dar cu o durată de apromativ 60 minute. Formele retard conțin 20, 40, 60, 80, 100 şi 120 mg, putându-se administra per os, în profilaxia crizelor de AP, 20-40 mg X 3 / zi, asimetric. ISDN este metabolizat în ficat în isosorbid mononitrat (forma activă).
3. Isosorbid mononitrat (ISMN): se utilizează ca nitrat retard în profilaxia crizelor de AP. ISMN prezintă aceeaşi formă şi posologie ca ISDN, cu excepția administrării sublinguale.

Beta-blocantele

Beta-blocantele sunt capabile să prevină apariția crizelor anginoase la 60% dintre pacienți şi să scadă mortalitatea coronariană cu 25% prin micşorarea ratei de apariție a infarctului miocardic acut. În AP stabilă, efectele benefice ale beta-blocantelor sunt: scăderea necesarului de oxigen miocardic prin scăderea frecvenței cardiace, contractilității miocardice, postsarcinii; creşterea supraviețiurii. Dozele de medicație beta-blocantă se vor ajusta în funcție de tensiunea arterială şi frecvența cardiacă.

Contraindicațiile beta-blocantelor sunt:

- cardiace: bradicardie severă, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă stângă severă, infarct miocardic acut al ventriculului drept;
- pulmonare: astm bronşic;
- vasculare periferice: arteriopatii obstructive şi funcționale ale membrelor;
- neurologice: coşmaruri, astenie;
- diabet zaharat insulin-necesitant: contraindicație relativă.

Cardioselectivitatea constă în blocarea preferențială a receptorilor β-1 cardiaci, dar nu şi a receptorilor β-2 din bronhii sau artere, evitându-se astfel vasoconstricția arterială sau bronhospasmul.

Activitatea simpatomimetică intrinsecă produce un efect agonist propriu modest, dar blochează efectul agonist mult mai mare al catecolaminelor endogene. Este utilă la pacienții cu arteriopatii obliterante periferice sau cu bradicardie de repaus. Beta-blocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă au efecte adverse mai reduse asupra metabolismului lipidic.

Beta-blocantele sunt drogurile de primă intenție în terapia AP stabile, având avantajul că reduc mortalitatea.

Posologie: metoprolol 50-100 mg x2/zi; betaxolol 10-20 mg/zi; bisoprolol 5-10 mg x2/zi; atenolol 50-100 mg x2/zi, etc.

Antagoniştii canalelor de calciu

Acțiunea antianginoasă a acestor droguri se datorează efectului lor de vasodilatație arterială sistemică şi coronariană, acțiunii antispastice şi efectelor bradicardizante, antihipertensive sau inotrop negative, care determină scăderea consumului de oxigen miocardic. După beta-blocante, antagoniştii canalelor de calciu sunt agenții antianginoşi de a doua linie, dacă blocantele beta adrenergice sunt contraindicate. Indicația primară a terapiei cu blocante ale canalelor de calciu este angina pectorală vasospastică. Anticalcicele pot fi asociate cu nitrați, iar nifedipinul sau derivații lui retard pot fi asociați cu beta-blocante. Nu se asociază diltiazemul sau verapamilul cu blocantele beta adrenergice, datorită riscului de bradiaritmie sau de agravare a insuficienței cardiace.

Posologie: nifedipin 10-30 mg x3/zi; diltiazem 60-90 mg x 3-4/zi; verapamil 40-120 mg x3/zi; amlodipină 5-10 mg/zi; felodipină 5-10 mg/zi, etc.

Medicamenția antiagregantă plachetară

Medicamenția antiagregantă plachetară şi-a demonstrat utilitatea în toate formele de cardiopatie ischemică: AP stabilă şi instabilă, infarctul miocardic acut, infarctul miocardic vechi şi în intervențiile de revascularizare miocardică percutană sau chirurgicale.

Aspirina acetilează ireversibil ciclooxigenaza, inhibând astfel sinteza tromboxanului A_2, substanță cu puternică acțiune vasoconstrictoare şi agregantă plachetară. Dozele mici de aspirină inhibă numai sinteza de tromboxan A_2, fără a influența sinteza de prostaciclină care are acțiune vasodilatatoare şi antiagregantă plachetară.

Posologie: 75 -325 mg/zi (uzual 100 mg/zi).

Clopidogrelul este un derivat tienopiridinic care blochează ireversibil activarea prin ADP a receptorilor glicoproteinici IIb/IIIa de la suprafața trombocitelor. Se prezintă în comprimate de 75 mg, doza fiind 1 comprimat pe zi. Înaintea unei angioplastii coronariene se vor administra 600 mg în doză unică, ulterior fiind asociat cu aspirina în doză de 75 mg/zi, minim 9 luni.

Statinele

Tratamentul cu statine reduce riscul de complicații cardiovasculare aterosclerotice cu aproximativ 30% la pacienții cu AP stabilă. În acest sens şi-au dovedit eficiența următoarele statine: atorvastatina 10 mg/zi, simvastatina 40 mg/zi, pravastatina 40 mg/zi. Dacă aceste doze nu sunt suficiente pentru a atinge nivelul țintă a LDL-colesterolului, ele pot fi crescute în raport cu nivelul riscului cardiovascular.

c. Terapia intervențională

Angioplastia coronariană percutană a devenit o metodă cu un grad mare de siguranță datorită dezvoltării tehnicii implantării stenturilor şi terapiei farmacologice adjuvante (<0,5% mortalitate).

Cu excepția populației cu risc crescut despre care se ştie că beneficiază din punct de vedere prognostic de pe urma angioplastiei cu stent, la restul pacienților se poate încerca inițial o abordare farmacologică pentru controlul simptomelor. Angioplastia coronariană cu stent se poate recomanda la pacienții care nu au un răspuns suficient la terapia medicală sau la anumiți pacienți care, indiferent de vârstă, doresc să rămână activi din punct de vedere fizic.

Stenturile metalice simple (BMS) prezintă o rată de restenoză mai mare şi mai precoce comparativ cu stenturile farmacologic active (DES), carasteristici care impun o abordare diferită a terapiei medicamentoase.

Premedicația cu clopidogrel nu este justificată la pacienții cu AP stabilă care sunt supuşi PCI. Dubla antiagregare plachetară (DAPT) trebuie menținută mai mult în cazul PCI cu DES de primă generație (sirolimus şi paclitaxel), comparativ cu DES de a doua generație (biodegradabile, polimeri biocompatibili) sau cu BMS. Durata DAPT poate fi mai scurtă în cazul pacienților cu risc hemoragic mare sau în cazul asocierii tratamentului anticoagulant (tabelul I).

Tabelul I. PCI şi terapia adjuvantă la pacienții cu AP de efort stabilă

PCI şi terapia adjuvantă la pacienții cu AP de efort stabilă	
DES sunt recomandate pacienților cu AP stabilă supuşi PCI dacă nu au contraindicație de DAPT	IA
Aspirina este recomandată pentru PCI electivă	IA
Clopidogrelul este recomandat pentru PCI electivă	IA
Prasugrelul sau ticagrelorul sunt indicați la pacienții cu risc înalt (ex.: tromboză intrastent subtratament cu clopidogrel)	IIaC

d. Terapia chirurgicală

În AP stabilă indicațiile de tratament chirurgical prin by-pass aorto-coronarian sunt: stenoză semnificativă a trunchiului principal stâng; stenoză proximală semnificativă a celor trei artere coronare mari; stenoză semnificativă a două artere coronare majore, incluzând descendenta anterioară; boală tricoronariană cu afectarea funcției ventriculare stângi.

PROGNOSTIC

În AP stabile, principalii determinanți ai prognosticului sunt: severitatea disfuncției sistolice ventriculare stângi, severitatea şi localizarea stenozelor coronariene, pragul anginos de efort. La pacienții cu funcție venticulară stângă normală, terapia de revascularizare (PTCA sau CABG) nu îmbunătățeşte semnificativ prognosticul anginei pectorale stabile față de tratamentul medicamentos.

MESAJE FINALE

• Diagnosticul anginei pectorale de efort stabile este eminamente clinic, bazându-se pe caracteristicile durerii tipic anginoase.

• Electrocardiograma în afara crizelor anginoase este normală, testul de efort fiind cel mai utilizat test de provocare a durerilor anginoase asociate sau nu cu modificări ST-T ischemice semnificative.

• Tratamentul anginei pectorale stabile include: beta-blocante, nitrați, anticalcice, antiagregante plachetare, statine, angioplastia coronariană transluminală percutană cu stent sau by-pass-ul aorto-coronarian.

II. ANGINA PECTORALĂ INSTABILĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Angina pectorală instabilă (API) are o importanță clinică majoră atât din cauza caracterului invalidant al durerii cât şi datorită faptului că poate evolua în următoarele 4-6 săptămâni spre un infarct miocardic acut.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Sindromul coronarian acut se poate manifesta sub una din următoarele forme:

- angina pectorală instabilă;

- infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST;
- infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST;

Substratul anatomic al API este placa de aterom complicată cu ulcerație, depozite tranzitorii de agregate plachetare şi/sau trombi neocluzivi pe care se pot suprapune vasospasme coronariene intermitente, la un pacient care de regulă are stenoze coronariene semnificative. Durata medie a evoluției acestei plăci de aterom complicate către ocluzia completă prin tromboză este de obicei de 4 – 6 săptămâni. Mai rar, angina instabilă este cauzată de spasmul sau vasoconstricția coronară, de restenoza unei leziuni dilatate şi/sau stentate şi de inflamația care activează o placă de aterom.

Disfuncția endotelială are un rol central în destabilizarea plăcii de aterom, tromboza şi remodelarea vasculară, substrat patogenic al anginei instabile (Fig. 2).

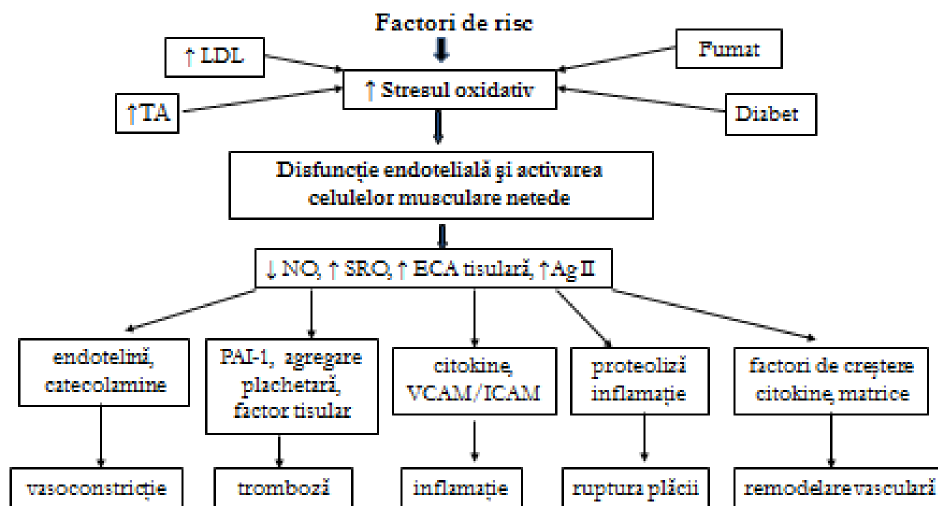


Fig. 2. Mecanismele disfuncției endoteliale

Angina pectorală (AP) poate fi clasificată după mai multe criterii: cele clasice, în funcție de care se disting:

- AP de novo

- AP crescendo
- AP de repaus
- AP vasospastică, Prinzmetal

sau cele mai noi:

- AP postinfarct precoce sau tardivă
- AP post angioplastie cu stent
- AP post by-pass aorto-coronarian
- debut de infarct, fără progresie spre IMA sau supradenivelare ST
- ischemie persistentă sau intermitentă
- modificări persistente de segment ST şi undă T după testul de efort.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Angina pectorală de novo se caracterizează prin apariția primei crize de AP din viață, sau o criză de angină după 6 – 8 luni de acalmie.

Angina pectorală crescendo se caracterizează prin dureri anginoase mai frecvente, care apar la eforturi mai mici, sunt mai intense, au o durată mai îndelungată, cedează mai greu, după o cantitate mai mare de nitroglicerină, toate aceste caractere apărând în ultimele 1-3 săptămâni.

Angina pectorală de repaus se caracterizează prin apariția durerilor anginoase tipice, inclusiv în repaus.

Angina pectorală vasospastică Prinzmetal este determinată de spasmul difuz şi complet al unei artere coronare mari normale sau cu stenoze semnificative. Apare mai frecvent în a 2-a parte a nopții, datorită dezechilibrului tonusului vegetativ. Este singura formă de durere anginoasă care se însoțeşte de creşterea tensiunii arteriale şi tahicardie. Durerea dispare la administrarea de o tabletă nitroglicerină sublingual (0,5 mg) sau o tabletă de nifedipin (10 mg) sublingual. Aspectul ECG în criza anginoasă este asemănător cu cel din infarctul miocardic acut: supradenivelare ST, dar care se remite odată cu dispariția durerii. Fie la instalarea durerii sau dimpotrivă, în momentul reperfuziei miocardice, pot apare tulburări de ritm sau conducere, de aceea AP vasospastică se asociază cu un risc crescut de moarte subită. Demonstrarea spasmului coronarian se poate realiza prin testul cu ergonovină.

ECG

În API, cu excepția AP vasospastice, modificările ECG ischemice sunt similare cu cele descrise la AP stabilă. În AP Prinzmetal, în timpul crizei se înregistrează supradenivelare tranzitorie a segmentului ST.

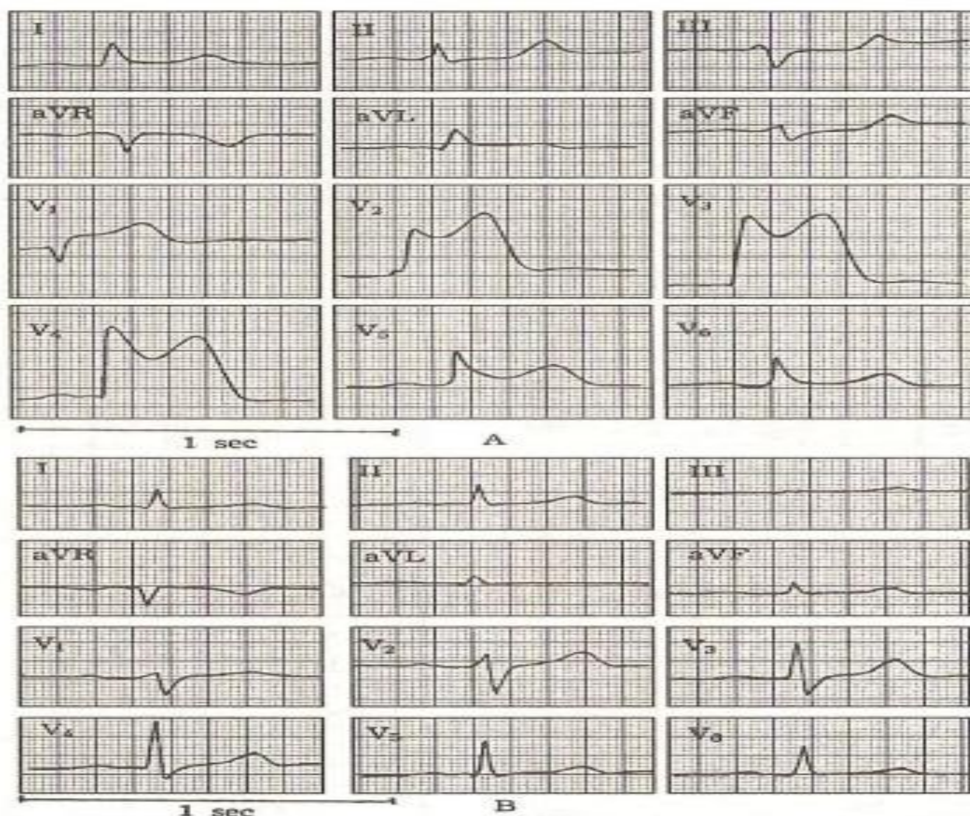


Fig. 2. Aspect ECG în AP Prinzmetal

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Obiectivele tratamentului AP instabile sunt:

- controlul ischemiei miocardice şi al durerii;
- prevenirea evoluției spre IMA;
- corecția factorilor precipitanți.

a. Farmacologică

Mijloace terapeutice sunt reprezentate de:

- nitrați;
- betablocante;

- anticalcice;
- antiagregante plachetare;
- anticoagulante;
- statine;
- intervenții de revascularizare miocardică (PTCA cu stent sau CABG).

Tratamentul prespital cuprinde măsuri generale (repaus strict, instituirea unui abord venos stabil, oxigenoterapie pe mască sau sondă nazală 2-4l/min), administrarea de Nitroglicerină iv (5µg/min care se creşte cu 5-10 µg la fiecare 5-10 minute), morfină iv. (2-5 mg/ 30 min. cu un maxim de 15 mg/3 ore), statine, antiagregante plachetare (aspirină: inițial 300-500 mg, ulterior 75-150 mg/zi; clopidogrel: inițial 600 mg, ulterior 75 mg/zi).

Contraindicațiile administrării nitroglicerinei: TAS < 90 mmHg, bradicardie <50/min, tahicardie ≥ 130/min (poate fi administrată după corecția acestor situații); infarctul miocardic acut de ventricul drept; hipertensiunea intracraniană; glaucom cu unghi închis; tamponada cardiacă; pericardita constrictivă; stenoza aortică şi cardiomiopatia hipertrofică obstructivă; stenoza mitrală severă.

Tratamentul în spital continuă măsurile generale inițiate în prespital cu titrarea dozei de nitroglicerină şi adăugarea unor noi clase farmacologice.

Măsurile generale cuprind:

- monitorizarea hemodinamică în unitățile de terapie intensivă coronarieni;
- monitorizare ECG;
- monitorizarea markerilor precoce de necroză miocardică: Troponina T, Troponina I, CK-MB (se vor repeta la 3-6 ore de la debutul durerii).

Nitroglicerina – se continuă şi se titrează în sus dozele de NTG. piv, în funcție de valorile tensiunii arteriale, frecvenței cardiace şi de efectul asupra durerilor anginoase.

Betablocantele sunt folosite în tratamentul anginei instabile pentru efectele lor benefice multiple. Efectele antiischemice se datorează reducerii necesarului de oxigen prin reducerea frecvenței cardiace, efectul inotrop negativ şi scăderea stresului parietal al ventriculului stâng. Ele previn apariția crizelor la 60% dintre pacienții cu angină pectorală şi scad mortalitatea coronariană cu

25%. Se administrează obligatoriu, dacănu există contraindicații. Se administrează inițial iv (Propranolol / Metoprolol 5-10 mg lent) apoi per os (Atenolol/ Metoprolol 50 – 200 mg/ zi, Bisoprolol 5 – 20 mg/zi¸ Betaxolol 10 – 20 mg/zi).

Anticalcicele cele mai folosite suntdiltiazem 240 – 360 mg/ziîn 3-4 prize, indicat când există contraindicații la beta-blocante sau în AP vasospastică; amlodipina 5 – 10 mg/zi, administrată atunci când angina nu este controlată de asocierea nitrat – beta-blocant.

Statinele ameliorează disfuncția endotelială şi scad mortalitatea. Posologie: simvastatina 10-40 mg/zi, atorvastatina 10-40 mg/zi, pravastatina 10-40 mg/zi, fluvastatina 20-40 mg/zi, rosuvastatina 20mg/zi.

Anticoagulantele reduc riscul de evoluție spre infarct miocardic acut şi riscul de moarte subită. Anticoagulantele folosite sunt reprezentate de heparină (administrată în bolus inițial de 70 – 80 UI/Kg, apoi 15 – 18 UI/Kg/oră, astfel încât APTT să fie de 1,5-2 ori valoarea de control sau ACT să fie 250 secunde) şi heparinele cu greutate moleculară mică (enoxaparină 1 mg/Kg x 2/zi, nadroparină 86 UI/Kg x 2/zi şi dalteparină 120 UI/Kg/zi).

Avantajele heparinelor cu greutate moleculară mică: eficiență superioară heparinei native, administrare simplă în 1-2 prize, nu necesită controlul parametrilor de coagulare, risc hemoragic mai mic.

Durata anticoagulării: 5 – 7 zile, sau până la efectuarea coronarografiei şi/sau a angioplastiei coronariene cu stent.

Blocanții receptorilor de glicoproteină IIb/IIIa (receptori care se găsesc pe trombocite şi se cuplează cu moleculele bipolare de fibrinogen, constituind rețeaua trombusului plachetar).

Tabelul II: Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa – reprezentanți şi doze

Inhibitor receptor GP llb/llla	**Doza**
Abciximab (Rheo – Pro)	Bolus iv. 0,25 mg/kg, apoi piv. 10 µg/min., 12-24 ore
Eptifibatide (Integrilin)	Bolus 180 µg, apoi piv. 2 µg/min, 24 ore
Tirofiban (Agrrastat)	0,4 µg/kg/min 30 min., apoi 0,1 µg/kg/min 24-48 ore

Indicații: AP instabilă necontrolată medicamentos, înaintea angioplastiei percutane transluminale cu stent (scade riscul de embolii trombotice distale), după angioplastie, în cazul emboliilor coronariene distale cu tromb importante.

b. Terapia intervențională

Evaluarea coronarografică este indicată la toți pacienții cu angină pectorală instabilă, urgent (< 2 ore de la internare dacă pacienții prezintă risc evolutiv înalt (angină refractară, insuficiență cardiacă, instabilitate hemodinamică, aritmii ventriculare cu risc vital), precoce (primele 24 ore de la internare) la pacientii cu scor GRACE > 140, sau după teste neinvazive de evaluare a ischemiei în cazul pacienților cu risc evolutiv scăzut.

Angioplastia coronariană transluminală percutanată (PTCA) cu stent este indicată pentru leziuni critice uni sau bivasculare.

c. Terapia chirurgicală

Intervențiile de revascularizare miocardică chirurgicală se impunîn cazul stenozelor de trunchi principal, boală bi-vasculară cu implicarea LAD proximal.

Tratamentul AP vasospastice constă în administrarea în criză de 0,5 mg nitroglicerină sublingual sau 10 mg nifedipin sublingual urmată între crize de: interzicerea fumatului, prevenirea vasospasmului prin administrare de blocante ale canalelor de calciu şi nitrați; Prazosin 1-10 mg/ zi la hipertensivi; evitarea dozelor mari de aspirină (inhibă producerea prostaglandinei I_2cu acțiune coronarodilatatoare), administrarea de betablocante cu prudență la cei cu leziuni aterosclerotice semnificative şi numai în asociere cu nifedipin sau nitrați şi sulfat de magneziu.

PROGNOSTIC

Angina pectorală instabilă, în funcție de riscul evolutiv stabilit la internare (scor GRACE) poate evolua mai repede sau mai lent spre infarct miocardic acut sau complicații aritmice cu risc vital. Mijloacele terapeutice prin care prognosticul pacienților cu AP instabilă poate fi îmbunătățit semnificativ sunt: revascularizarea miocardică prin PTCA cu stent sau CABG, administrarea medicației care creşte supraviețuirea: beta-blocante, IECA, aspirină, statinele, dacă nu există contraindicații.

MESAJE FINALE

• Angina pectotală instabilă face parte din sindroamele coronariene acute, reprezentând o urgență cardiologică prin riscul crescut de evoluție spre infarct miocardic acut.

• Diagnosticul de API este eminamente clinic.

• Evaluarea coronarografică şi intervenția prin angioplastie coronariană cu stent sau by-pass aorto-coronarian, atunci când acestea sunt posibile, este necesară spre a preîntâmpina evoluția spre infarct miocardic acut.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Attias D, Lacotte J. Angina pectorală şi infarctul miocardic In *BOOK DES ECN* – editia în limba română; Ed. Medicală Universitară Iuliu Hateganu Cluj Napoca, 2011, 64-74.

2. Braunwald E, *Heart disease – a Textbook of Cardiovascular Medicine*, Ed. W.B. Saunders, 6th edition, 2001.

3. Darie A.P., Mc Murray I.V., Cost-effectiveness of invasive strategy in unstable coronary artery disease-what are we waiting for? *Eur Heart J.*2002; 23:1.

4. Georgescu G.I.M, Arsenescu C, *Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore*, Ed. Polirom, Iaşi, 2001.

5. Dudea C. *Atlas de electrocardiografie clinică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1988.

6. Gherasim L, *Medicină Internă*, vol 2., Ed. Medicală, Bucureşti, 2001.

7. Harrison, *Principii de Medicină Internă*, Ediția 14, Ed. Teora, Bucureşti, 2003.

8. Macovei L, Terapia optimă în infarctul miocardic acut. Consecințe prognostice – teză de doctorat. 2009; 52-104.

9. Macovei L, Sindromul de disfuncție endotelială: inițiator şi însoțitor constant al aterosclerozei coronariene. *Revista Română de Cardiologie*. 2004; vol XIX, 2, 12-16.

10. Topol EJ, *Comprehensive cardiovascular medicine*, vol. 1, Lippincott-Raven Publishers, 1998; 425-509.

11. ***ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention.

12. *** Ghidul ESC pentru Managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă de segment ST. *Eur Heart J* 2011_doi:10.1093/eurheartj/ehs 236.
13. *** Ghidul ESC pentru Angina pectorală stabilă. *Eur Heart J* 2006; 1341-1381.

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

CONSIDERAȚII GENERALE

Infarctul miocardic acut (IMA) este principala cauză de deces printr-o singură boală în țările industrializate. Mortalitatea prin IMA atinge rate de 30%, peste 50% din decese survenind în faza prespital. Din 25 de pacienți care supra-viețuiesc unui IMA, unul va deceda în primul an, mortalitatea fiind mai mare la vârstnici. Actualmente, incidența şi mortalitatea prin IMA scad în vestul şi nordul Europei şi cresc în Est.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Infarctul miocardic acut se defineşte prin prezența a cel puțin unul din următoarele criterii:

• creşterea Tn T, Tn I, CK-MB asociată cu:
- durere anginoasă sugestivă pentru IMA;
- unde Q patologice pe ECG;
- supra/subdenivelare de segment ST;
- intervenția pe arterele coronare;

• caracteristici morfopatologice de IMA.

PATOGENIE

Din punct de vedere fiziopatologic se descriu mai multe tipuri de miocard în IMA:

• *miocardul necrozat*: este localizat inițial subendocardic, progresând spre epicard, cu o evoluție accelerată în cazul persistenței ocluziei coronariene, absenței circulației colaterale, asocierii şocului cardiogen sau stimulării inotrope exagerate;

• *miocardul ischemic:* poate evolua spre necroză sau siderare miocardică, agravând insuficiența cardiacă postinfarct, expresia clinică fiind reprezentată de AP precoce sau tardivă postinfarct, reinfarctizare şi ischemie miocardică silențioasă;

• *miocardul siderat*: este caracterizat printr-o disfuncție contractilă reversibilă, secundară injuriei de reperfuzie, cu localizare inițial subepicardică, care este diminuată de precondiționarea tardivă din IMA;

• *miocardul hibernant:* este miocard viabil, hipocontractil, recuperabil după reperfuzie, cauzat de ischemia miocardică prelungită;

• *miocardul precondiționat:* este reprezentat de miocardul adaptat la hipoperfuzie datorită episoadelor ischemice recurente, contribuind la reducerea dimensiunii infarctului şi a severității disfuncției contractile.

Elementele **anatomo-patologice** din IMA cu implicații clinice se referă la:

• cauzele obstrucției: placă complicată, tromboză, embolie coronariană, spasm coronarian;

• dezvoltarea necrozei în spațiu şi în timp: necroza se dezvoltă de la endocard spre epicard şi devine totală şi ireversibilă la 12 ore de la debutul ocluziei coronariene;

• localizarea necrozei: anterioară, posterioară şi/sau inferioară, laterală, VD, atrială;

• evoluția zonelor de IMA: expansiune (modificarea zonei de necroză datorată creşterii presiunii sistolice din ventriculul stâng, fără adăugare de miocard nou necrozat), extindere (adăugarea unor noi zone de necroză), recurență (un nou infarct la mai mult de 3 luni de la precedentul în alt teritoriu decât cel inițial), anevrism (bombarea în afara conturului cardiac atât în sistolă cât şi în diastolă a miocardului necrozat şi fibrozat), pseudoanevrism (ruptura miocardului necrozat în pericard simfizat).

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Cea mai tipică manifestare a IMA este durerea retrosternală, care este o durere profundă, viscerală, cu caracter de greutate, constricție, de intensitate foarte mare, durată îndelungată, fără răspuns complet la nitroglicerină. Durerea poate fi absentă în 10-15% din cazurile de IMA (diabetici, vârstnici, IMA complicat cu edem pulmonar acut, IMA cu sincopă la debut). De asemenea, în IMA inferior durerea poate fi localizată epigastric mimând o patologie digestivă. Pot apărea manifestări clinice asociate: transpirații profuze, anxietate, senzație de moarte iminentă, grețuri, vărsături, paloare, sincopă, febră. Semnele clinice car-

diovasculare care pot apare în IMA sunt reprezentate de: puls neregulat (aritmii), galop ventricular, galop atrial, suflu sistolic (insuficiență mitrală, ruptură de sept interventricular), frecătură pericardică postinfarct precoce sau tardivă. Tensiunea arterială şi frecvența cardiacă prezintă modificări extrem de variate, putând fi normale, scăzute - sindrom de hiperactivitate vagală cu hipotensiune arterială (hTA) şi bradicardie (IMA postero-inferior - reflex Bezold – Jarisch) - sau crescute în sindromul de hiperactivitate beta-adrenergică cu HTA şi tahicardie (IMA anterior).

b. Explorări paraclinice

Electrocardiograma este o investigație extrem de utilă pentru confirmarea diagnosticului de IMA. Există modificări ECG caracteristice infarctului miocardic în funcție de care putem stabili vechimea acestuia:

• *faza supraacută*, care durează câteva minute – electrocardiograma este normală sau prezintă supradenivelare de segment ST ascendentă urmată de undă T amplă, ascuțită, pozitivă (Fig 1);

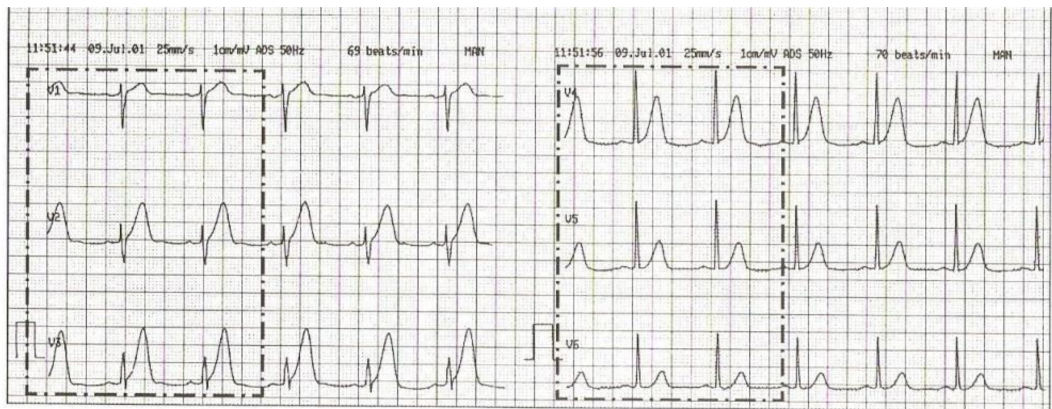


Fig.1. IMA – stadiul electric supraacut

• *faza acută*, în primele 7 zile – se remarcă supradenivelare ST > 1 mm, convexă în sus –unda Pardèe (Fig.2);

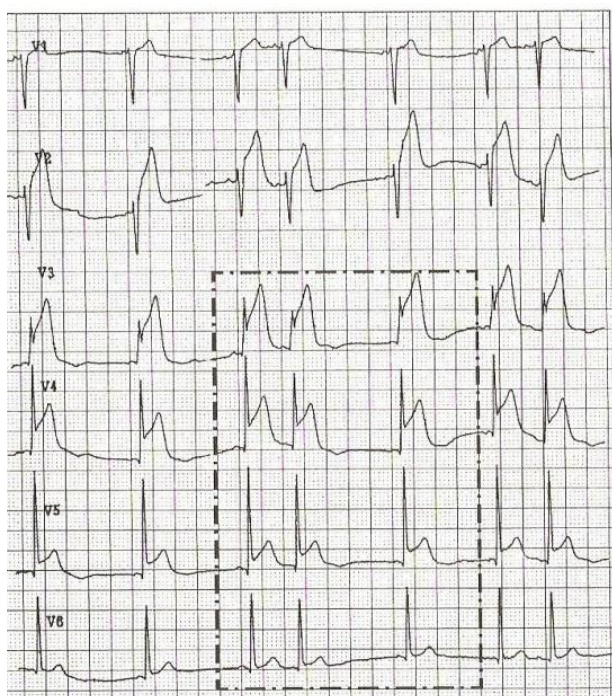


Fig. 2. IMA – stadiul electric acut

• *faza subacută* (IMA recent), zilele 7-28 – segmentul ST este uşor supradenivelat sau izoelectric, este prezentă unda Q şi apar undele T negative (Fig. 3);

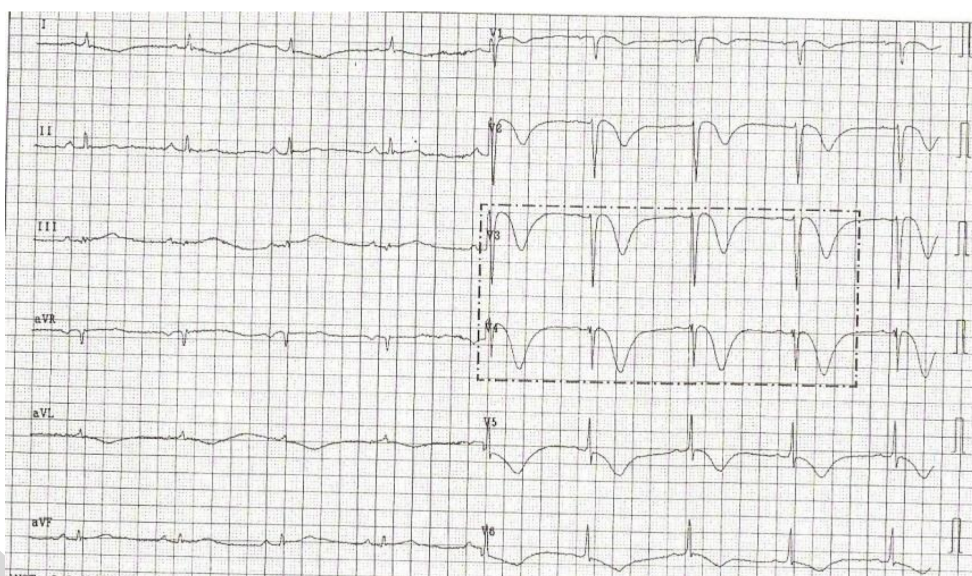


Fig. 3. IMA – stadiul electric subacut

• *faza cronică*, peste 28 zile –pe electrocardiogramă persist unda Q patologică (Fig.4).

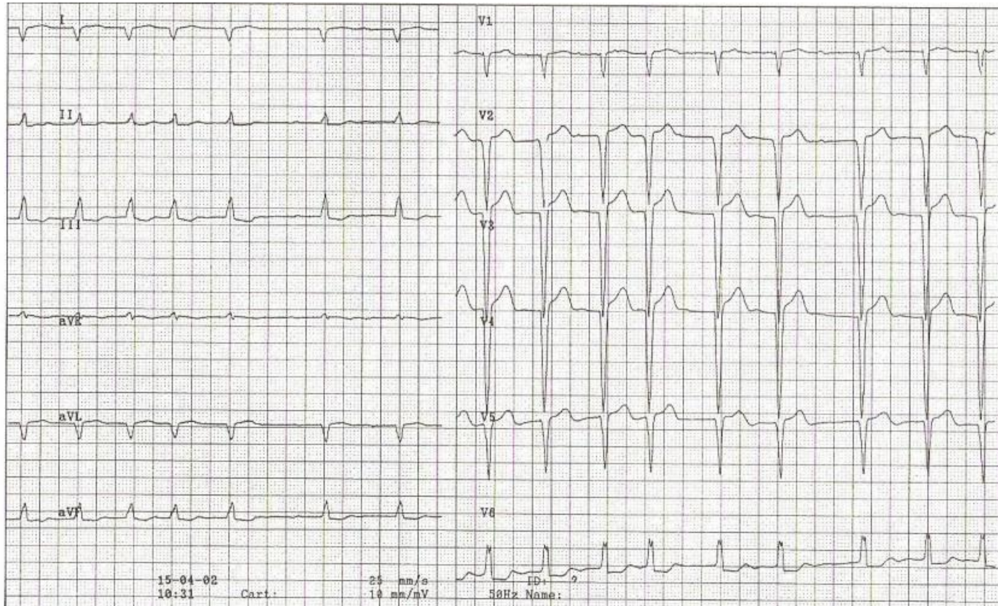


Fig. 4. IMA – stadiul electric cronic

Electrocardiograma poate furniza date cu privire la topografia IMA:

- IMA antero-septal: V1-V3;
- IMA antero-extensiv: DI, aVL, V1-V6;
- IMA antero-lateral: DI, aVL, V5-V6;
- IMA inferior: DII, DIII, aVF;
- IMA infero-lateral: DII, DIII, aVF, V5-V6;
- IMA posterior: V7, V8, V9;
- IMA inferior şi de VD: DII; DIII, aVF, V3R, V4R, V5R, V6R.

Teritoriul infarctizat – corelații ECG-coronarografie:

• IMA anterior este cauzat de ocluzia arterei coronare descendente anterioare (LAD);

• IMA lateral şi postero-lateral este cauzat de ocluzia arterei circumflexe (LCx);

• IMA inferior şi de VD este cauzat de ocluzia proximală a arterei coronare drepte (RCA);

• IMA posterior sau inferior este cauzat de ocluzia distală a RCA.

Markeri de necroză miocardică:

• CPK-MB: creşte la 4-8 ore, atinge maximum la 12- 24 ore şi se normalizează la 48 ore;

• CPK total - nespecific;

• TGO: creşte la 12 ore, maxim la 24-48 ore, cu normalizare la 5 zile;

• LDH: creşte la 24 ore, maxim la 4-5 zile, cu normalizare la 10 zile;

• Troponina I: creste la 4 ore, cu normalizare la 7 zile, putând detecta necroze miocardice punctiforme, cu CPK-MB normal.

c. Metode imagistice

Scintigrafia miocardică poate obiectiva zonele de necroză miocardică care apar ca zone reci, hipofixatoare în scintigrafia miocardică cu $\mathbf{Ta^{201}}$ şi ca zone calde, hiperfixatoare în scintigrafia miocardică cu $\mathbf{Tch^{99}}$.

Ecocardiografia este o metodă imagistică foarte utilă în stabilirea diagnosticului şi urmărirea evoluției IMA. Ea poate obiectiva tulburări de kinetică segmentară, anevrisme sau pseudoanevrisme de VS, trombi în VS, insuficiență mitrală ischemică, rupturi de pilieri, de sept interventricular sau perete liber VS, disfuncție sistolică şi diastolică de VS sau pericardită.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Obiectivele tratamentului IMA sunt: tratamentul prompt şi corect al aritmiilor ventriculare maligne, reperfuzia miocardică prin tromboliză şi/ sau PTCA şi administrarea de medicamente precum antiagreganteplachetare (potențează efectul terapiei de reperfuzie), blocantele beta adrenergice (scad riscul de moarte subită), inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei – IECA (previn remodelarea ventriculară, ameliorează disfuncția endotelială) şi statinele (stabilizează placa de aterom).

a. Farmacologică

Obiectivele tratamentului IMA în prespital sunt reprezentate de: calmarea durerii, prevenirea aritmiilor ventriculare maligne şi tromboliza (atunci când este posibil).

Calmarea durerii se realizează prin administrare de NTG sl/piv (cu menținerea TAS > 100 mmHg, Fc < 100/min), morfină diluată (2-4 mg iv lent, putând cauza ca efecte secundare – hipotensiune arterială, bradicardie şi stop re-

spirator), beta-blocante (propranolol, metoprolol 1-2 mg iv lent, repetat la 3-5 min, max. 5 mg. iv. cu administrare ulterioară po) şi oxigenoterapie 2-6 l/min.

Prevenirea aritmiilor ventriculare severe se realizează cu xilină 100-200 mg im. în deltoid, 50-100 mg bolusiv. repetat sau xilină piv 2-4 mg/min, la pacienții cu IMA şi ESV.

Tromboliza prespital necesită monitorizare hemodinamică şi ECG şi este potențată de administrarea de 250-375 mg de aspirină per os.

Tratamentul IMA în spital cuprinde unele măsuri generale precum: repaus la pat 5-7 zile în IMA tratat conservator, 1-3 zile post PTCA primară, dietă lichidiană, hipocalorică în primele 1-5 zile şi sedare cu diazepam, nitrazepam 5-10 mg/zi, alprazolam 0,25-0,5 mg/zi dacă este cazul.

Terapia anticoagulantă este indicată în insuficiența cardiacă severă cu imobilizare prelungită, trombi aderenți la zona de infarct, fibrilație atrială sau post tromboliză. Se recomandă heparină 50-100 mg. iv, repetată din 6 în 6 ore sau bolus 60 U/kg urmată de piv 12 U/kg/oră (APTT 50-70 sec, ACT 250 sec) sau heparine fracționate (fondaparină 2,5 mg/zi sc., enoxaparină 1 mg/kg x2/zi).

Limitarea dimensiunilor infarctului se poate realiza şi prin administrarea de soluție glucoză (300gr.) – insulină (50 UI) – K (80 mEq) în 1 litru SF.: 1,5 ml/kg/oră, care creşte concentrația de ATP, creatinfosfat, glicogen, potasiu, scade concentrația acizilor graşi liberi cu creşterea inotropismului şi efect antiaritmic. Administrarea de NTG piv. în IMA cu insuficiență ventriculară stângăcreşte fluxul coronarian, scade consumul de oxigen miocardic, ameliorează kinetica şi scade staza pulmonară. Beta-blocante iv şi per os au multiple efecte benefice în IMA: scad nevoia de oxigen miocardic, reduc riscul de fibrilație ventriculară, scad automatismul, alungesc diastola prin bradicardie, reduc remodelarea şi ameliorează funcția sistolică şi diastolică ventriculară.

Terapia trombolitică poate fi recomandată în IMA cu supradenivelare de segment ST, în primele 12 ore de la debut, dacă angioplastia coronariană cu stent nu este posibilă (tabel I).

Tabelul I. Recomandările actuale ale terapiei fibrinolitice în IMA

Recomandări	*Clasa*	*Nivel de evidență*
Terapia fibrinolitică se recomandă în termen de 12 ore de la debutul simptomelor la pacienții fără contraindicații, în cazul în care angioplastia primară nu poate fi efectuată de către o echipă experimentată în termen de 120 minute de la internare.	I	A
La pacienții care se prezintă precoce (sub 2 ore de la debutul simptomelor), cu IMA mare şi risc hemoragic mic, fibrinoliza ar trebui luată în considerare dacă timpul de la internare până la umflarea balonului este > 90 min.	IIa	B
Dacă este posibil fibrinoliza ar trebui să încea-pă în pre-spital.	IIa	A
Un agent fibrin-specific(tenecteplasa, alteplaza, reteplaza) este recomandat.	I	B
Aspirina oral sau iv. trebuie administrată.	I	B
Se indică asocierea clopidogrelului la aspirină.	I	A

Contraindicațiile absolute ale terapiei trombolitice sunt: sângerarea intracraniană activă, tumorile cerebrale şi traumatismele craniene recente, suspiciunea de disecție de aortă, sarcina, antecedentele de accidente vasculare cerebrale, traumatismele sau intervențiile chirurgicale cu potențial hemoragic din ultimele 3 săptămâni, hemoragii gastrointestinale în ultima lună, puncții necompresibile în ultimele 24 ore şi alergia la streptokinază şi compuşii acesteia.

Contraindicațiile relative ale terapiei trombolitice sunt: antecedentele îndepărtate de accidente cerebrovasculare non hemoragice şi complet recuperate, resuscitarea cardiorespiratorie prelungită şi traumatică, traumatismele sau actele chirurgicale mai vechi de 3 săptămâni, ulcerul peptic activ, hipertensiunea arterială refractară(TAS > 180 mmHg şi/sau TAD > 110 mm Hg), diatezele hemoragice sau tratamentele anticoagulante orale, endocardita infecțioasă, bolile hepato-renale avansate, sângerarea menstruală abundentă.

La pacienții cu contraindicații relative decizia terapeutică se individualizează prin compararea riscului hemoragic cu riscul complicațiilor infarctului. Pacienții cu contraindicații devin candidați pentru angioplastia coronariană primară.

Agenți trombolitici

După momentul descoperirii şi mecanismul de acțiune, agenții fibrinolitici pot fi clasificați astfel:

Prima generație
- streptokinaza (SK)
- urokinaza (u-PA)
- anistreplaza (APSAC)

A 2-a generație
- alteplase (t-PA, actilise)
- prourokinaza (rscu-PA)
- saruplaza

A 3-a generație
- reteplase (r-PA)
- tenecteplase (TNK-tPA)
- lanoteplase (n-PA)
- monteplase (E6010)
- pamiplase (YM866)
- amediplase
- stafilokinase (SfK)

Streptokinaza este primul şi încă cel mai utilizat agent trombolitic. Este fibrin nespecifică, fiind o proteină produsă de Streptococul β-hemolitic care acționează ca activator indirect al plasminogenului. Se administrează 1,5 mil. ui/30 min, având drept avantaje prețul scăzut, inducerea unei stări de hipocoagulabilitate prelungite, heparinoterapia concomitentă nefiind obligatorie. Dezavantajul major este antigenicitatea crescută, fiind interzisă readministrarea ei.

Alteplase este un agent trombolitic fibrin-specific, protează secretată de peretele celular. Se administrează după una din schemele:

- 100 mg: 15 mg bolus, 0,75 mg/kg în 30 min, 0,5 mg/kg în 60 min;
- 100 mg: 10 mg bolus, 50 mg în 60 min, 40 mg în 2 ore;
- 100 mg: 50 mg bolus repetat la 30 min.

Avantajele sunt reprezentate de:reperfuzia superioară altor trombolitice, evitarea fibrinolizei sistemice şi a inducerii de anticorpi. Dezavantajele constau în frecvența mai crescută a hemoragiilor şi costul ridicat (fiind de 20 de ori mai scumpă decât streptokinaza).

Succesul trombolizei este confirmat de **apariția criteriilor de reperfuzie**:

• dispariția bruscă a durerii;
• revenirea rapidă a segmentului ST la linia izoelectrică;
• apariția undelor Q patologice;
• aritmii de reperfuzie: ESV, TV, FV (IMA anterior), bradiaritmii (IMA postero-inferior);
• aspect particular al curbei CK-MB ("wash out" – creştere bruscă cu revenire ulterioară rapidă spre valorile normale).

Limitele trombolizei sunt reprezentate de: prezența relativ frecventă a contraindicațiilor (la 30% dintre pacienți), hemoragii severe (în5-6% din cazuri), durată prelungită până la obținerea fluxului normal cu o reperfuzie demaxim 70-80%, persistența stenozei coronariene reziduale şi o incidență crescută a ischemiei recurente (20-30%) şi a reocluziei precoce (3-5%).

b. Intervențională

În IMA, angioplastia transluminală percutană cu stent reprezintă metoda de elecție în revascularizarea miocardică (tabelul II).

Tabelul II. Indicațiile PTCA primară

Recomandări	Clasă I	Nivel
Este terapia de reperfuzie recomandată dacă este efectuată de o echipă cu experiență, la mai puțin de 120 min. de la primul contact medical.	I	A
Este indicată la pacienții în şoc şi la cei cu contraindicații la fibrinoliză, nu şi în cazul în care timpul de întârziere preconizat este prea mare, iar pacientul s-a prezentat rapid de la debutul simptomelor	I	B

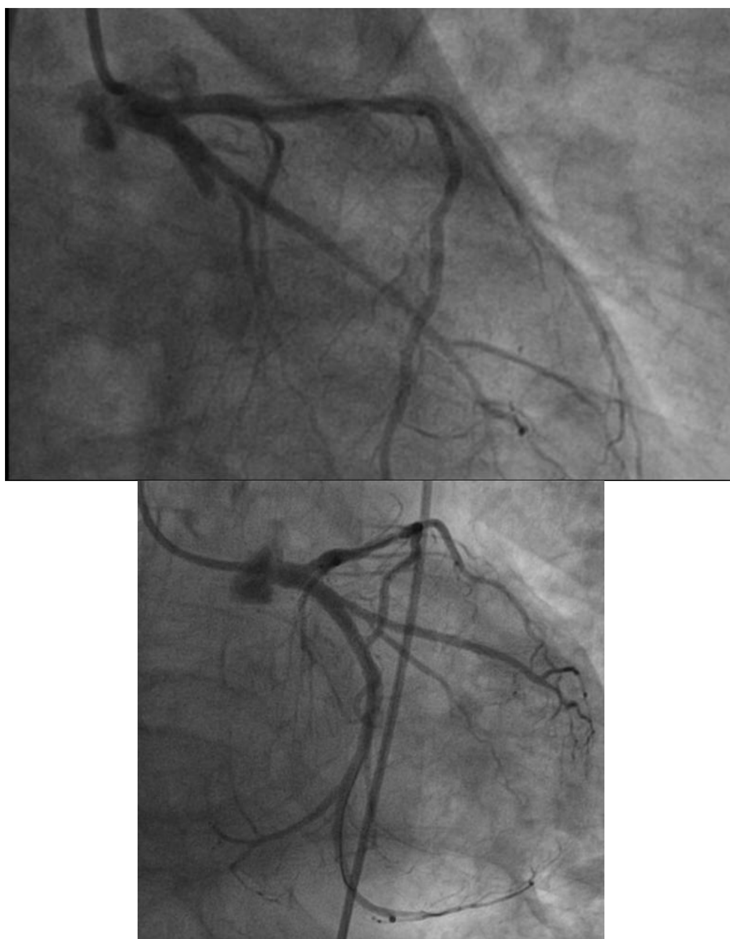


Fig. 1. Ocluzie LCX şi rezultatul post PTCA

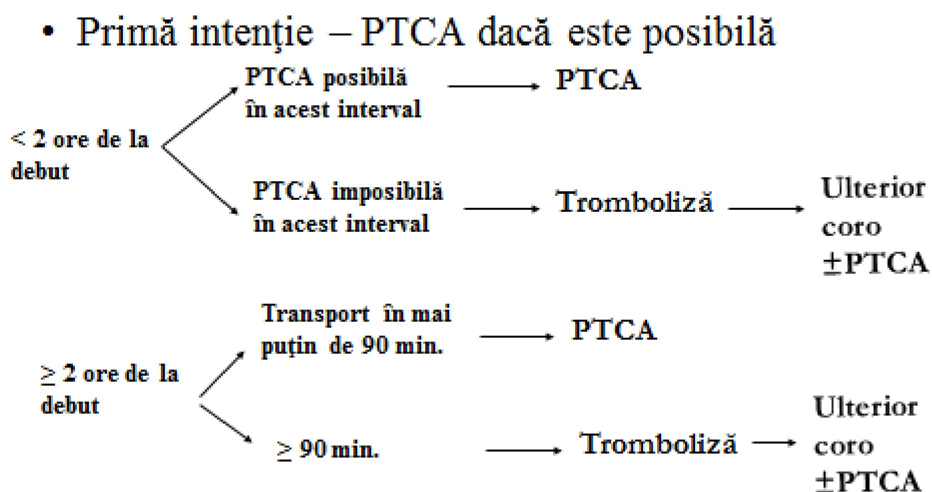


Fig. 2. Ocluzie LAD şi rezultatul post PTCA

Avantajele angioplastiei primare comparativ cu fibrinoliza sunt reprezentate de: repermeabilizarea completă, cu flux distal normal în 90% din cazuri (Fig.1,2), înlăturarea stenozei reziduale, incidența redusă a reocluziei precoce, anularea riscului de hemoragie cerebrală şi posibilitatea evaluării complete a anatomiei coronariene, cu importante implicații prognostice ulterioare.

Facilitarea reperfuziei miocardice are cascop creşterea ratei de dezobstrucție coronariană şi reducerea riscului de reocluzie precoce sau tardivă. Mijloacele terapeutice constau în administrarea de: aspirină 75-150 mg/zi, clopidogrel 600 mg/I doză, apoi 150 mg/zi, 2 săptămâni, ulterior 75 mg/zi sau ticagrelor 180 mg doză de încărcare, apoi 90 mgx2/zi, minim 9 luni, heparină nefracționată, heparine cu greutate moleculară mică (fondaparină 2,5 mg/zi, enoxaparină 1mg/kgc x2/zi), antitrombinice directe (hirudina) sau inhibitori de glicoproteinăIIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban, abciximab).

Reperfuzia miocardică precoce ameliorează supraviețuirea prin: reducerea dimensiunilor necrozei, remodelării şi insuficienței ventriculare stângi, ameliorarea funcției diastolice a VS, creşterea stabilității electrice, perfuzia miocardului la risc şi menținerea circulației colaterale.



Complicațiile postinfarct pot fi aritmice, hemodinamice, mecanice, tromboembolice sau pericardice.

Complicațiile aritmice sunt reprezentate de fibrilația şi flutterul atrial, extrasistolia ventriculară, aritmiile ventriculare "maligne" (tahicardia şi fibrilația ventriculară), tulburările de conducere atrioventriculară (BAV gradul II şi III), oprirea sinusală şi tulburările de conducere intraventriculare (blocurile de ramură, hemiblocul anterior şi posterior stâng).

Fibrilația şi flutterul atrial au o incidență în IMA de 10-20% şi, respectiv 5%, asociindu-se cu infarcte întinse, mai frecvent anterioare. Fibrilația atrială se asociază frecvent cu aritmii ventriculare, infarct atrial, blocuri atrioventriculare şi pericardită; agravează insuficiența cardiacă, creşte riscul emboligen şi mortalitatea prin IMA. În general, evoluția este marcată de oprire spontană, dar cu apariția recurențelor, frecvența ventriculară ridicată precipitând angina, hipotensiunea arterială, şi insuficiența cardiacă (IC). Tratamentul fibrilației şi flutterului atrial constă în: ŞEE sincronizat, la pacienții cu tulburări hemodinamice severe sau angină funcțională; digitalizare iv., în cazurile cu IC mai puțin severă dar cu frecvență ventriculară > 100/min; beta-blocante iv., în absența contraindicațiilor (IC severă, şoc cardiogen, bronhospasm, BAV) şi heparină.

Aritmiile ventriculare maligne necesită pentru apariție existența anumitor factori cauzali, declanşatori şi modulatori. Factorii cauzali sunt reprezentați de substratul aritmogen indus de necroză şi ischemie (focar de automatism sau circuit de reintrare). Factorul declanşator poate fi o ESV sau variații în lungimea şi frecvența ciclului cardiac. Modulatorii substratului aritmogen şi factorului declanşator sunt reprezentați de ischemie, dezechilibrul electrolitic, variații în activitatea sistemului nervos autonom sau disfuncția VS.

• ***Tahicardia ventriculară*** are o incidență de 10 – 40% la pacienții cu IMA şi se clasifică în funcție de momentul apariției în raport cu IMA în: TV precoce (primele 24 ore) – frecvent cu evoluție favorabilă şi TV tardivă – asociată disfuncției de pompă, cu prognostic sever şi o mortalitate de 30%.

• ***Fibrilația ventriculară*** prezintă 2 forme: forma primară, la bolnavii fără insuficiență cardiacă sau şoc cardiogen (incidență de 10%) cu prognostic bun şi forma secundară care apare mai frecvent în infarctele anterioare, la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă sau şoc cardiogen, fibrilație atrială, BRS sau BRD nou apărute, IMA de VD şi care are un prognostic sever, mortalitatea intraspitalicească ajungând la 60%. Tratamentul TVşi FV din IMA este redat în tabelul III.

Tabelul III. Tratamentul aritmiilor ventriculare maligne

Tipul aritmiei			Tratament
FV			ŞEE nesincronizat 200 – 300 - 360 J Resuscitarecardiorespiratorie
TV sus-ținută	polimorfă		ŞEE nesincronizat 200 – 300 - 360 J
	monomorfă	cu angină, TAS<90 mmHg/ EPA	ŞEE nesincronizat 100 – 360 J
		fărăangină, TAS>90 mmHg	Amiodaronă iv. 150 mg în 10 min, apoi 1 mg/min, 6 ore urmat de 0,5 mg/min. Xilină iv., bolus 1-1,5 mg/kg, repetat la 10 min, urmat de piv 2-4 mg/min ŞEE sincronizat 50 – 360 J

Tulburările de conducere atrio-ventriculară din IMA au, de regulă, un substratorganic reprezentat de necroză sau ischemie şi unul funcțional reprezentat de creşterea tonusului vagal în primele ore postinfarct.

• ***Blocul atrio-ventricular gradul II Mobitz I*** are o incidență de 16-21%, complică infarctele postero-inferioare şi este de regulă tranzitoriu.

• ***Blocul atrio-ventricular gradul II Mobitz II*** are o incidență de 1%, complică infarctele anterioare şi evoluează frecvent spre BAVT.

• ***Blocul atrio-ventricular total*** are o incidență de 5-15%, cu o semnificație prognostică diferită în funcție de localizarea IMA. În IMA inferior ± VD este adeseori reversibil, mai frecvent în primele ore postinfarct, cu o mortalitate de 15%, mai crescută în BAVT asociat infactului de VD. În IMA anterior, BAVT are o incidență de 5%, este frecvent ireversibil, cu risc crescut de asistolă sau tahicardie ventriculară şi o mortalitate crescută care poate ajunge până la 60-80%.

Tulburările de conducere intraventriculară, reprezentate de ***blocurile de ramură*** au oincidență de 5-10%, apar în infarctele anterioare, întinse, cu mortalitate acută ridicată şi pot progresa spre BAVT, mai ales când se asociază cu BAV gradul I. De asemenea, se asociază cu o frecvență crescută a FV primare, iar BRD nou apărut în IMA creşte semnificativ mortalitatea.

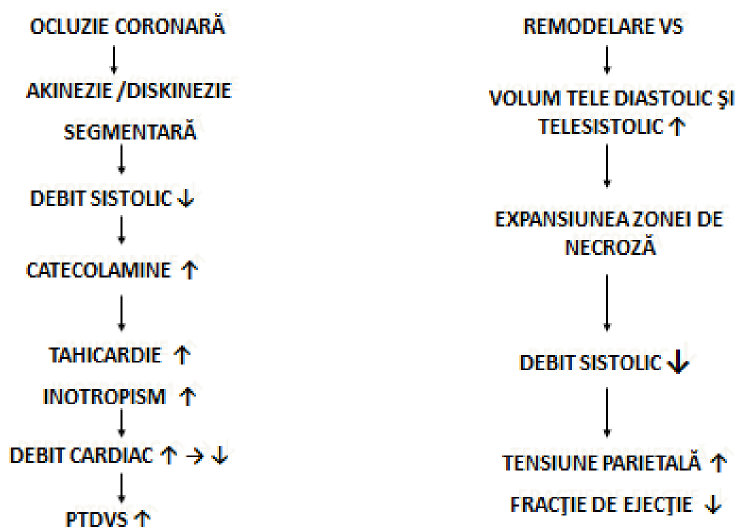
Tratamentul bradiaritmiilor asociate infarctului miocardic acut presupune cardiostimulare electrică temporară (CET) – Tabel IV.

Tabelul IV. Indicațiile de CET în IMA

Clasa I (sunt recomandate)	Clasa II (ar trebui/pot fi considerate)	Clasa III (sunt contraindicate)
• asistola • BAVT • blocul de ramură bilateral (BRD/BRS) • blocurile trifasciculare • BAV II Mobitz II	• blocurile bifasciculare noi sau de vechime incertă • bloc de ramură nou apărut sau de vechime incertă • TV persistentă (overdriveatrial sau ventricular) • pauze sinusale> 3 sec, recurente, neinfluențate de atropină	• BAV I asimptomatic • BAV II Mobitz I asimptomatic • ritm idioventricular accelerat • blocul de ramură sau fascicular preexistent

Complicațiile hemodinamice sunt reprezentate de insuficiența cardiacă (acută şi cronică) şi şocul cardiogen.

DISFUNCŢIA VS şi IC - fiziopatologie



Severitatea IC postinfarct poate fi cuantificată din punct de vedere clinic (clasificarea Killip) sau hemodinamic (clasificarea Forrester).

Subseturile clinice(Killip) şi hemodinamice (Forrester) de IMA, cu implicaţiile lor prognostice

Clasa Killip	Definire	Mortalitate acută	Clasa Forrester	Definire	Mortalitate acută
I (IMA necomplicat)	Fără semne de insuficienţă cardiacă	5-7%	*I*	Hemodinamică normală: PCWP < 18 mmHg, IC > 2,2 $l/min/m^2$	2,2%
II (IC uşoară moderată)	Raluri de stază în 1/3 inferioară a ariilor pulmonare ± galop protodiastolic	10-20%	*II*	Stază pulmonară: PCWP > 18 mmHg, IC > 2,2 $l/min/m^2$	10,1%
III (IC congestivă severă – EPA)	Raluri de stază peste 50% din ariile pulmonare sau EPA	35-45%	*III*	Hipoperfuzie periferică: PCWP < 18 mmHg, IC < 2,2 $l/min/m^2$	22,4%
IV (şoc cardiogen)	Şoc, cu TAS<90 mmHg, transpiraţie, oligurie, vasoconstricţie periferică	85-90%	*IV*	Stază pulmonară şi hipoperfizie periferică: PCWP > 18 mmHg, IC < 2,2 $l/min/m^2$	55,4%

EPA – edem pulmonar acut; PCWP – presiunea blocată în capilarul pulmonar; IC – index cardiac

Tratamentul **insuficienței cardiac** asociate IMA este adaptat în funcție de valoarea tensiunii arteriale sistolice.

Dacă TAS > 100 mmHg se va administra furosemid 20 – 40 mg iv., nitroglicerină 5µg/min (cu titrare ascendentă) limitată de scăderea TAS sub 100 mmHg și tahicardie >100/ min, IECA şi digoxin 0,5 mg iv lent, ulterior iv/po (dacă pacientul prezintă cardiomegalie, galop ventricular, fibrilație atrială cu ritm rapid sau insuficiență cardiacă severă), cu prudență pentru a evita toxicitatea digitalică. Dacă TAS < 80 mmHg se va administra noradrenalină iv 2-20µg/Kg/min. Dacă TAS > 80 mmHg dar < 100 mmHg se va administradopaminăiv. 5-15µg/Kg/min şi/sau dobutaminăiv. 2-10 µg/Kg/min. Un rol important în evoluția IC postinfarct îl are revascularizarea miocardică de urgență prin angioplastie primară sau by-pass aorto-coronarian.

Monitorizarea invazivă a indexului cardiac (IC) şi presiunii din capilarul pulmonar (PCP) permite o abordare terapeutică obiectivă, mult mai eficientă (Fig 3).

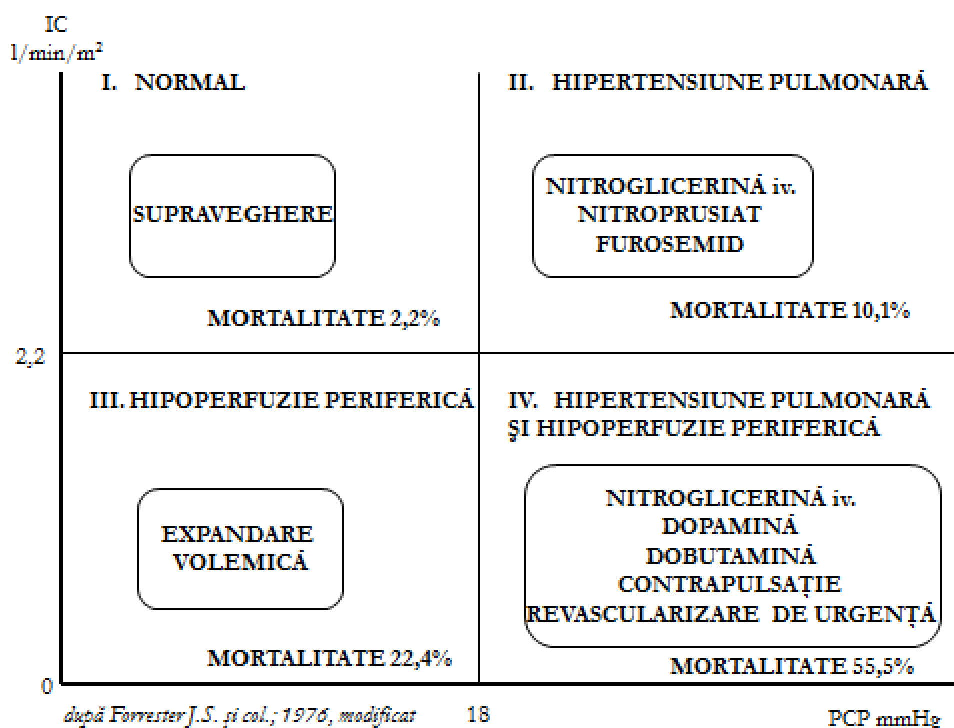


Fig. 3. Tratamentul disfuncției ventriculare stângi post IMA în funcție de IC si PCP

Şocul cardiogen

Definiție: necroza a peste 40% din masa miocardică a VS asociată cu TAS < 90 mmHg, index cardiac < 2 l/min/m^2, PCP > 18 mmHg şi semne de hipoperfuzie periferică:

- cerebrale: agitație, tulburări ale stării de conştiență;
- renale: oligoanurie < 20 ml/oră;
- cutanate: tegumente palide/cianotice, reci;
- digestive: grețuri, vărsături, dureri abdominale, HDS.

Incidență: 7-10%; mortalitate: 60-80%;

Factori de risc pentru dezvoltarea şocului cardiogen sunt: vârstă înaintată; infarct miocardic în antecedente; sex feminin; diabet zaharat; localizarea anterioară a IMA; FE sub 35% şi absența hiperkineziei compensatorii; ocluzia coronariană persistentă.

Tratamentul şocului cardiogen include:

- Corecția cauzelor precipitante: hipovolemie, tahi/bradiaritmie, defect mecanic (ruptură de sept sau muşchi papilar), tamponadă, IMA de VD.
- Suport inotrop pozitiv medicamentos:

NORADRENALINĂ iv. 2-20µg/Kg/min., dacă TAS ≤ 80 mmHg;
DOPAMINĂ iv. 5-15µg/Kg/min., dacă TAS ≥ 90 mmHg ± oligurie;
DOBUTAMINĂ iv. 2-10µg/Kg/min., când TAS > 80 mmHg;
MILRINONE iv. 0,25-0,75 µg/Kg/min.;
AMRINONE iv. bolus 0,75 mg/Kg în 2-5 min., apoi 5-10 µg/Kg/min.

- Corecția acidozei
- Suprimarea medicației care poate agrava starea de şoc:
  - Inhibitori ECA
  - Blocante beta adrenergice
  - Antiaritmice inotrop negative
  - Antagoniştii canalelor de calciu
  - Nitroglicerină, nitroprusiat
- Revascularizare miocardică de urgență

  Tromboliza nu influențează mortalitatea în şocul cardiogen dar scade incidența şocului cardiogen post IMA. PTCA primară cu stent ameliorează supraviețuirea pe termen lung, dar nu influențează mortalitatea precoce post IMA.
- Balonul de contrapulsație aortică: ameliorează IVS şi mortalitatea în asociere cu tromboliza sau PTCA primară prin: reducea postsarcinii sistolice, creşterea presiunii de perfuzie diastolică, ameliorarea debitul sistolic, creşterea perfuziei coronariene.

Complicațiile mecanice din IMA sunt: anevrismul ventricular stâng, pseudoanevrismul cardiac, regurgitarea mitrală acută (ruptura de muşchi papilar), ruptura septului interventricular, ruptura de perete liber.

Managementul complicațiilor mecanice din IMA este redat în tabelul V.

Tabelul V. Managementul complicațiilor mecanice din IMA

	DE SEPT INTER-VENTRICULAR	DE PERETE LIBER	DE MUŞCHI PA-PILAR
Prevalența	**1 – 2%**	**1 -3%**	**4%**
Vechimea IMA (zile)	**3 – 5**	**3 – 6**	**3 – 5**
IMA anterior	**66%**	**50%**	**25%**
Suflu nou	**90%**	**25%**	**50%**
Freamăt palpabil	**da**	**nu**	**rar**
IMA recurent	**25%**	**25%**	**50%**
ECO 2D	**vizualizează DSV**	**revărsat pericardic**	**flail VM prolaps VM**
DOPLLER	**detectează şuntul**	**-**	**jet de regurgitare în AS**
CATETERISM	**O_2 crescut în VD**	**-**	**↑ PCP**
MORTALITATE medicală	**90%**	**> 90%**	**90%**
chirurgicală	**50%**	**?**	**40 – 90%**
NTG iv.	**DA**	**-**	**DA**
DOBUTAMINA	**DA**	**-**	**DA**
CONTRA-PULSAȚIE AOR-TICĂ	**DA**	**-**	**DA**
CHIRURGIE CARDIACĂ	**DA**	**DA**	**DA**

Pericardita precoce post IMA

- Prevalență clinică: 5-25%.
- Vechimea IMA (zile): 3-5.
- Diagnostic: durere toracică care variază cu poziția/ respirația; frecătură pericardică;

aritmii cardiace: Fa, aritmii ventriculare.

- Atitudine: oprirea tratamentului anticoagulant.

Pericardita tardivă post IMA (Sdr. Dressler)

- Debut la 2-10 săptămâni post IMA.
- Pleuro-pericardită acută febrilă.
- Etiologie autoimună.
- Tendință la recidivă.
- Tratament: aspirină 2-3g/zi sau corticoterapie.

Infarctul miocardic acut de ventricul drept

- Diagnosticat ECG în 50% din IMA inferioare.
- Complicații hemodinamice majore: 10-15%.
- Creşte de 5 ori mortalitatea în IMA inferior.
- Indicație majoră pentru PTCA sau tromboliză.
- Diagnostic:
    - clinic: distensie jugulară, hipotensiune, galop VD, insuficiență tricuspidiană;
    - radiologic: câmpuri pulmonare clare;
    - ECG: V_{4R}– ST supradenivelat ≥ 1mm + IMA inferior;
    - ecografic: VD dilatat, hipokinetic, SIA convex spre AS, şunt dreapta-stânga prin foramen ovale patent.
- Obiective şi paricularități terapeutice:
    - expandare volemică: rapidă (200 ml/ 10 min., până la 1-2l), ulterior lentă (200 ml/ oră);
    - dobutamină 2-10 µg/Kg/min;
    - conversia electrică a Fa (1/3 din pacienți);
    - cardiostimulare electrică temporară în BAVT;
    - contrapulsație aortică cu balon;
    - revascularizare miocardică de urgență.
- Se vor evita, în special în prezența hipotensiunii arteriale:
    - morfina (în doze mari);

- diureticele;
- inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei;
- nitroglicerina, nitrații retard, nitroprusiatul;
- dopamina – creşte rezistența vasculară pulmonară, agravând IVD.

Infarctul miocardic acut fără supradenivelare de segment ST – particularităti:

- Markeri de necroză miocardică crescuți asociați cu modificări ecg specifice:
  - unde T gigante, negative, în derivațiile precordiale;
  - subdenivelare ST persistentă în derivațiile adiacente aceluiaşi teritoriu;
  - subdenivalare ST în toate derivațiile cu excepția aVR unde ST este supradenivelat (LM, echivalență LM).
- Particularități terapeutice:
  - se administreazăanticoagulante, antiagregante, betablocante, nitrați;
  - tromboliza nu este indicată;
  - PTCA cu stent – indicație de elecție.

PROGNOSTIC

Cauzele de deces în IMA sunt reprezentate de aritmii (TV, FV, BAV total, asistolă), disfuncția de pompă (şoc cardiogen, EPA, IC refractară), rupturi ale structurilor cardiace (pilieri, sept interventricular, perete liber) şi accidente embolice masive pulmonare sau cerebrale.

În primele ore de la debut pacientul cu IMA decedează prin aritmii ventriculare maligne, pentru ca ulterior mortalitatea să fie determinatăîn principal de disfuncția de pompă (Fig. 4).

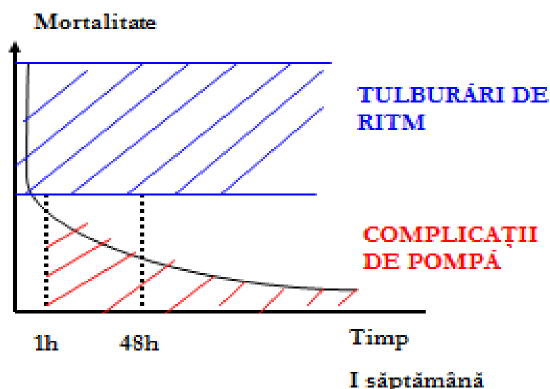


Fig.4. Evoluția temporală a riscului de decesîn IMA

MESAJE FINALE

• Infarctul miocardic acut reprezintă o mare urgentă medicală, fiind principala cauză de deces prin boli cardiovasculare.

• Diagnosticul IMA se bazează pe creşterea markerilor de necroză miocardică, asociată cu manifestări clinice si electrocardiografice specifice.

• Angioplastia primară cu stent reprezintă tratamentul de elecție în IMA, asociindu-se cu semnificativ mai puține complicații postinfarct decât tromboliza.

• Aritmiile ventriculare reprezintă principal cauză de deces în primele ore de la debutul IMA, pentru ca ulterior mortalitatea să fie determinată predominant de disfuncția ventriculară stângă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Attias D, Lacotte J. Angina pectorală şi infarctul miocardic In *BOOK DES ECN* – editia în limba română; Ed. Medicala Universitara Iuliu Hateganu Cluj Napoca, 2011, 64-74.

2. Braunwald E, *Heartdisease – a Textbook of Cardiovascular Medicine*, Ed. W.B. Saunders, 6thedition, 2001.

3. Darie A.P., Mc Murray I.V., Cost-effectiveness of invasive strategy in unstable coronary artery disease-what are we waiting for? *Eur Heart J.* 2002; 23:1.

4. Georgescu G.I.M, Arsenescu C, *Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore*, Ed. Polirom, Iaşi, 2001.

5. Dudea C. *Atlas de electrocardiografie clinică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1988.

6. Gherasim L, Infarctul miocardic acut. In: *Medicină Internă*, vol 2., Ed. Medicală, Bucureşti, 2001; 641-743.

7. Gherasim L, Actualități în terapia fibrinolitică a infarctului miocardic acut. In: *Progrese în cardiologie*, Ed. INFO Medica, Bucureşti, 2002.

8. Harrison, *Principii de Medicină Internă*, Ediția 14, Ed. Teora, Bucureşti, 2003.

9. Macovei L, Terapia optimă în infarctul miocardic acut. Consecințe prognostice – teză de doctorat. 2009; 52-104.

10. Macovei L, Sindromul de disfuncție endotelială: inițiator şi însoțitor constant al aterosclerozei coronariene. *Revista Română de Cardiologie*. 2004; vol XIX, 2, 12-16.

11. Teodorescu C, Dorobanțu M, Actualități în terapia trombolitică în infarctul miocardic acut. In: *Actualități în infarctul miocardic acut*. Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2003; 121-142.

12. Topol EJ, *Comprehensive cardiovascular medicine*, vol. 1, Lippincott-RavenPublishers, 1998; 425-509.

13. ***ACC/AHA/SCAI 2005 GuidelineUpdate for PercutaneousCoronaryIntervention.

14. *** Ghidul ESC pentru Managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă de segment ST. *EurHeart J* 2011_doi:10.1093/eurheartj/ehs 236.

15. ***Managementul infarctului miocardic acut la pacienții cu supradenivelare de segment ST, *Revista Română de Cardiologie*, vol XXI, 2006;1, 49-82.

16. *** Ghidul ESC pentru Managementul infarctului miocardic acut la pacienții cu supradenivelare persistentă de segment ST. *EurHeart J* 2012_doi: 10.1093/ eurheartj/ehs 215.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Insuficiența cardiacă acută (ICA) reprezintă un sindrom clinic complex, cauzat de anomalii structurale sau funcționale ale cordului, ce se poate prezenta ca insuficiența cardiaca nou apărută la un pacient fără istoric de boală cardiacă, sau ca o decompensare acută a unei insuficiențe cardiace cronice cunoscute, ca urmare a unei deteriorări semnificative a funcției cardiace.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

ICA se defineşte ca apariția ”de novo” sau modificarea rapidă a semnelor şi simptomelor de insuficiență cardiacă, cu risc vital imediat, ce necesită o intervenție medicală rapidă şi spitalizare de urgență.

Insuficiența cardiacă acută se poate clasifica în:

- **insuficiență cardiacă decompensată acut** – rezultatul deteriorării stării pacienților cu un diagnostic anterior de insuficiență cardiacă (cu fractie de ejecție scăzută sau conservată), de obicei în prezența unui factor precipitant (tabel I);
- **edem pulmonar acut cardiogen** (EPAC) – debut acut al dispneei, ca rezultat al acumulării de fluide în spațiul interstițial şi alveolar, secundară creşterii presiunilor de umplere cardiace;
- **şoc cardiogen** (SC) – hipoperfuzie tisulară secundară hipotensiunii persistente (TA sistolică < 80-90 mmHg sau presiune arterială medie scăzută cu peste 30 mmHg), ca urmare a reducerii importante a debitului cardiac (< 1,8-2,2 l/min/m^2) şi a presiunilor de umplere crescute (presiunea telediastolică VS > 18 mmHg, presiunea telediastolică VD >10-15 mmHg);
- **insuficiență cardiacă hipertensivă** (debut rapid, congestie pulmonară, fără congestie sistemică şi fracție de ejecție păstrată), sau **asociată sindromului coronarian acut**;
- **insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut** – în boli extracardice cum ar fi tireotoxicoza, boala Paget, anemia, fistulele arterio-venoase;
- **insuficiență cardiacă dreaptă izolată** – congestie sistemică, fără congestie pulmonară, cu debit cardiac scăzut;

- **sindromul de debit cardiac scăzut** – o formă rară de manifestare a ICA, ce se caracterizează prin fatigabilitate, intoleranță marcată la efort, anorexie şi disfuncție cognitivă.

Tabelul I. Etiologia şi factorii precipitanți ai ICA

	Cu acțiune rapidă	Cu acțiune în timp
Boli cardiace	• Tulburări de ritm sau de conducere – tahiaritmii, bradicardii severe sau blocuri • Sindroame coronariene acute şi complicațiile mecanice ale infarctului acut de miocard (ruptura septului interventricular, a cordajelor valvei mitrale sau infarctul de ventricul drept, etc.) • Tromboembolismul pulmonar acut • Criza hipertensivă • Tamponada cardiacă • Disecția acută de aortă • Cardiomiopatia peripartum	• Endocardita infecțioasă • Miocarditele • Hipertensiunea necontrolată • Aritmiile şi tulburările de conducere care nu provoacă schimbări brutale ale ritmului cardiac • Lipsa aderenței la dietă sau la tratamentul indicat pentru insuficiență cardiacă • Administrarea de medicamente inotrop negative
Boli extracardiace	• Intervențiile chirurgicale şi problemele perioperatorii • Hipervolemia (ex. după o transfuzie de sânge)	• Infecții (febra) • Exacerbările astmului sau BPOC • Anemia • Insuficiența renală • Distiroidiile (hipo/hipertiroidia) • Consumul de alcool sau droguri • Cauze iatrogene (ex. tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene sau corticoizi şi interacțiunile medicamentoase)

PATOGENIE

ICA reprezintă atât incapacitatea asigurării funcției de pompă (disfuncția sistolică), cât şi a umplerii ventriculare (disfuncția diastolică), prin perturbarea celor 3 factori ce contribuie la asigurarea debitului cardiac: presarcina, postsarcina şi contractilitatea miocardică (tabel I). Între mecanismele compensatorii puse în funcție la nivel cardiac odată cu perturbarea unuia dintre cei 3 factori menționați se numără **tahicardia** şi **dilatarea ventriculară** pentru a menține volumul de ejecție sistolică (mecanismul Frank-Starling). Între mecanismele compensatorii periferice, sunt de amintit **activarea sistemului nervos simpatic**, cu efect tahicardizant, inotrop şi de **activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron** (SRAA), care prin vasoconstricție (angiotensina II) şi retenție hidro-salină (aldosteron) încearcă să mențină constant volumul circulant şi tensiunea arterială, pentru o bună perfuzie a organelor vitale. De asemenea, este **activată secreția de arginină – vasopresină** (cu efect vasoconstrictor şi antidiuretic), **sinteza de endotelină** (efect vasoconstrictor), precum şi **eliberarea peptidelor natriuretice** (cu efect vasodilatator şi natriuretic). Acestea modulează eliberarea de renină, diminuează secreția de aldosteron şi de arginină. Pe lângă efectele biologice, BNP s-a impus în diagnosticarea şi prognosticul insuficienței cardiace.

Tabelul II. Succesiunea evenimentelor fiziopatologice în ICA

EPAC	Creşte acut presiunea de umplere a VS → creşte presiunea în AS → creşte abrupt presiunea în capilarele pulmonare → exsudarea fluidelor din vas în interstițiul şi alveolele pulmonare → hipoxie → dispnee.
SC	În ciuda activării mecanismelor compensatorii descrise → creşte frecvența cardiacă → se instalează vasoconstricția periferică → TA se prăbuşeşte → redistribuția sângelui din periferie (piele, muşchi, teritoriul splahnic) spre organele vitale (cord, creier, rinichi).
ICA hipertensivă	Creşte brusc postsarcina → alterarea relaxării diastolice → scăderea complianței VS ca răspuns la creşterea postsarcinii → activare modestă a mecanismelor neuroumorale dat fiind că fracția de ejecție este păstrată.

ICA dreaptă	Hipotensiune sistemică secundară scăderii presarcinii VS → scade umplerea VS → scade perfuzia coronară dreaptă → ischemie → agravarea IC.
ICA din SCA	Ischemia/necroza miocardică → disfuncție sistolică şi diastolică → scade debitul cardiac → creşte presiunea de umplere a VS → apare insuficiența VS → dispnee
ICA cu debit cardiac crescut	Rezistența vasculară periferică scăzută → scăderea TA → activarea neuroumorală → creşte compensator debitul cardiac.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Pacientul se prezintă la spital pentru semne şi simptome de congestie pulmonară şi/sau periferică, semne de hipoperfuzie periferică (tabel III), la care se pot asocia semnele sau simptomele bolii de bază sau a factorilor declanşatori ai decompensării acute (palpitații, dureri anginoase, hipo/ hipertensiune arterială, oligo-anurie, etc.).

În timpul evaluării diagnostice, pe baza investigațiilor paraclinice şi imagistice:

- Trebuie excluse alte patologii ce se manifestă cu tablou clinic asemănător – de ex. bolile pulmonare cronice, anemia, insuficiența renală, embolia pulmonară.
- Trebuie identificați factorii precipitanți ai decompensării acute ce necesită corecție imediată – de ex. tahiaritmii sau sindroame coronariene acute.
- Trebuie recunoscute situațiile cu risc vital imediat – hipoxemia sau hipoperfuzia severă ce pun în pericol organele vitale.

Tabelul III. Semne şi simptome în ICA

Semne	• Tegumente palide, reci, transpirate. • Raluri crepitante la bazele pulmonare, ce urcă rapid spre vârf, diminuarea murmurului vezicular, a vibrațiilor vocale şi matitate bazală, în caz de revărsat pleural bilateral (hidrotorax). • Vârful cordului deplasat spre stânga şi în jos în decompensările acute ale IC cronice. Zgomote cardiace ritmice, tahicardice sau bradiaritmice. Zgomot de galop ventricular stâng sau drept (Z3, Z4), suflu sistolic de insuficiență mitrală. • Puls periferic slab. • Hipotensiune arterială sau hipotensiune ortostatică. • Jugulare turgescente. • Edem decliv la membrele inferioare – dur, cianotic, sau edem presacrat, după imobilizare la pat. • Hepatomegalie cu reflux hepato-jugular, uneori hepato-splenomegalie, cu subicter scleral. • Oligo-anurie.
Simptome	• Fatigabilitate • Dispnee de efort mic, de repaus, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă cu wheezing (astm cardiac), tuse seacă, sau cu expectorație albă, spumoasă, rozată în EPAC. • Dureri abdominale - în hipocondrul drept (prin hepatomegalie), sau difuze (prin meteorism), grețuri, senzație de sațietate precoce, inapetență. • Dureri şi disconfort la membrele inferioare prin edeme. • Vertij. Scurte pierderi de conştiență (sincopă sau presincopă). Status mental alterat, cu confuzie, somnolență diurnă, tulburări de memorie şi concentrare.

b. Explorări paraclinice

• **Gazometria arterială** – pO2 (oxigenarea), pCO2 (compensarea pulmonară), echilibrul acido-bazic (pH, deficitul de baze) este obligatorie la pacienții cu ICA severă.

• **Hemoleucograma**: anemia este un factor agravant/precipitant, semn de prognostic rezervat; VEM crescut – marker al etilismului cronic.

• **Ionograma sanguină**: hiponatremia < 135 mEq/l este frecventă în ICA, însă hiponatremia severă < 130 mEq/l este rară.

• **Bilanțul funcției renale**: uree, creatinină (insuficiența renală funcțională este frecvent asociată ca urmare a debituli cardiac scăzut, stazei venoase, hipovolemiei secundare diureticelor de ansă); estimarea ratei filtrării glomerulare (formula MDRD).

• **Bilanțul funcției hepatice**: anomalii secundare stazei hepatice cronice sau a ischemiei hepatice din ICA – sindrom de hepatocitoliză (ASAT > ALAT); sindrom hepatopriv (anomaliile factorilor de coagulare), de colestază (cresc bilirubina, fosfataza alcalină şi GGT).

• **Markerii de citoliză miocardică**: troponină T sau I, CK; CK-MB.

• **Peptidele natriuretice** – BNP (> 400 pg/ml) şi precursorul său NT-proBNP (> 2000 pg/ml) cu scop de diagnostic şi markeri de prognostic.

• **Bilanțul funcției tiroidiene:** TSH, FT4. (1, 3)

c. Metode imagistice. Investigațiile standard sunt reprezentate de:

• **Electrocardiogramă:** tahicardie sinusală, semne de hipertrofie ventriculara stângă sau dreaptă (sugerează valvulopatie sau hipertensiune arterială), microvoltaj (sugerează pericardită sau boli infiltrative miocardice), modificări ST/T, sau unde Q (sugerează etiologia ischemică), tulburări de ritm (flutter, fibrilație atrială, extrasistolie ventriculară), tulburări de conducere – blocuri atrio-ventriculare sau de ramură, mai ales BRS (poate indica nevoia unui tratament de resincronizare).

• **Radiografia toracică:** cardiomegalie (indexul cardiotoracic ICT > 0,5), opacități vagi, slab delimitate, de tonalitate hidrică, confluente, perihilare, cu bronhogramă aeriană (semne de edem pulmonar), revărsat pleural bilateral. Se pot evidenția şi patologii asociate (opacități pneumonice, colecții pleurale importante unilaterale) ce pot explica apariția dispneei.

• **Ecografia cardiacă transtoracică (ETT):** examen obligator la pacienții cu ICA pentru a confirma ***diagnosticul şi cuantifica severitatea***: dimensiunea şi volumele cavităților, grosimea pereților ventriculari, fracția de scurtare, fracția de ejecție (< 40% în IC sistolică, normală în IC diastolică), debitul cardiac, măsurarea presiunilor pulmonare. Are rol de a orienta asupra **etiologiei** ICA (*ischemică* – se evidențiază tulburări de kinetică parietală, *valvulară* – se cuantifică severitatea leziunilor şi mecanismul de apariție - fig. 1, 2, *disecție de aortă* – fald de disecție, *modificări pericardice* – prezența lichidului pericardic sau

a semnelor de tamponadă). Este utilă în evaluarea ***complicațiilor*** ICA (regurgitare mitrală, tromb endocavitar, hipertensiune pulmonară). Este un examen indispensabil pentru **monitorizarea şi urmărirea** evoluției pacienților.

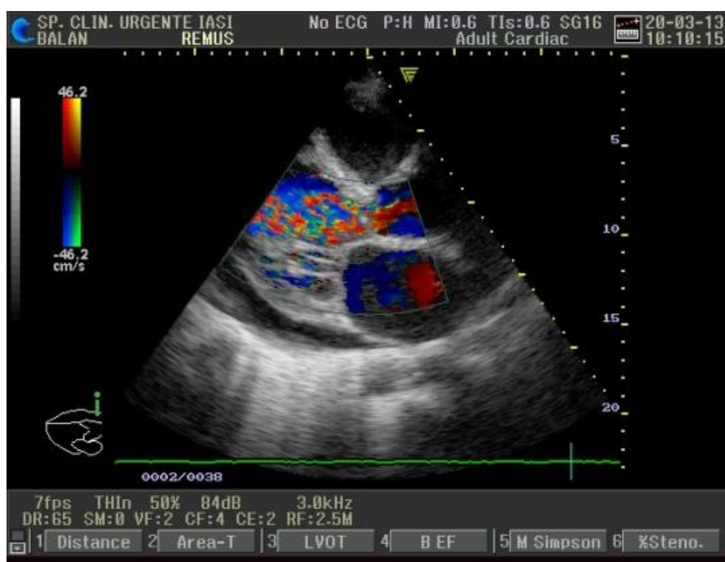


Fig.1. ETT, secțiune parasternală ax lung, la un pacient febril, internat în urgenşă pentru ICA, ce evidențiază la examenul Dopler color regurgitare aortică gr. III şi prezența lichidului pericardic.



Fig.2. ETT, secțiune parasternală ax scurt, la acelaşi pacient evidențiază bicuspidia aortică, ca mecanism al regurgitării aortice şi prezența lichidului pericardic circumferențial.

d. Sinteza diagnosticului

Măsurile diagnostice şi terapeutice se desfăşoară în paralel (Fig.3), cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistolice, ritmului şi frecvenței cardiac, saturației periferice de oxigen (pulsoximetrie) precum şi a debitului urinar, în prezența unui pacient critic, cum este cel cu ICA, până la stabilizare.

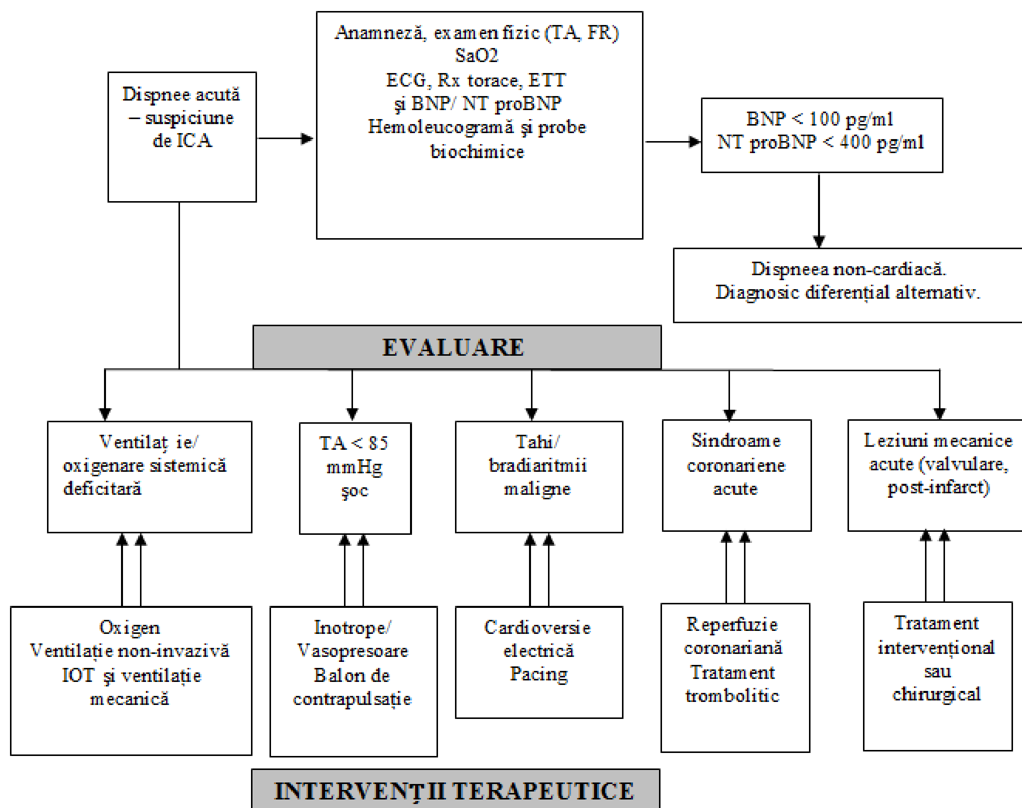


Fig. 3. Algoritm de management al pacientului cu dispnee acută suspect de ICA.

TA – tensiune arteriala; FR – frecvență respitarorie; SaO2 – saturație în oxigen; ECG – electrocardiogramă; ETT – ecocardiografie transtoracică; BNP – peptid natriuretic tip B; NT-proBNP – fragment terminal al BNP; IOT – intubație oro-traheală.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Obiectivele tratamentului în ICA sunt diferite, în funcție de momentul abordării pacientului. Imediat la sosirea în departamentul de urgență, unitatea de terapie intensivă sau în unitatea de coronarieni, se urmăreşte:

• Ameliorarea simptomelor;
• Restabilirea oxigenării normale;
• Ameliorarea statusului hemodinamic şi a perfuziei organelor;
• Limitarea suferinței cardiace şi renale;
• Prevenirea accidentelor tromboembolice;
• Scăderea duratei de asistență la terapie intensivă.

Pe durata spitalizării se urmăreşte stabilizarea pacientului, inițierea şi titrarea farmacoterapiei cu impact asupra evoluției şi supraviețuirii, eventual implantarea unui dispozitiv de tip defibrilator sau terapii de resincronizare cardiacă pentru pacienți cu criterii pentru acestea, identificarea etiologiei şi a comorbidităților.

a. Nonfarmacologică

• Repaus la pat, în poziție semişezândă, cu picioarele atârnate la marginea patului.

• Oxigenoterapie pe sondă nazală cu un debit de 6-10 l/min.

• Acces venos, examen clinic preliminar şi teste paraclinice – ECG, radiografie, ecocardiografie şi monitorizare a funcțiilor vitale.

• Ventilație non-invazivă de tip CPAP (Continuous Positive Airways Pressure) pe mască facială sau intubare orotraheală şi ventilație mecanică la pacienții cu EPAC care nu răspund la tratamentul medicamentos şi la măsurile instituite anterior, în caz de asociere a insuficienței respiratorii severe cu hipoxemie, hipercapnie şi acidoză, sau alterarea stării de conştiență şi epuizarea muşchilor respiratori.

• Restricția aportului de sodiu sub 2 g/zi şi a aportului lichidian sub 1,5–2 l/zi, la pacienți hiponatremici, cu supraîncărcare de volum.

b. Farmacologică

Medicația disponibilă se clasifică în medicație de urgență ce modulează pre- şi post-sarcina (tabel IV) sau inotropismul (tabel V) şi medicație pe termen lung, reprezentată de clasele terapeutice folosite uzual în tratamenul IC cronice.

Tabelul IV. Modulatoare de pre-/post-sarcină în tratamentul de urgență al ICA.

Medicație	Efect terapeutic	Doze	Efecte secundare
Furosemid	Venodilatație în 15 min. Efect diuretic în 30 min.	Inițial 20-40 mg i.v. Maxim 240 mg/zi.	Hipopotasemie Hiponatremie
Nitroglicerină	Venodilatație Scade congestia pulmonară Vasodilatație la doze mari	Inițial 10–20 μg/min. Maxim 200 μg/min.	Hipotensiune arterială Cefalee Tahifilaxie
Nitroprusiat de sodiu	Vasodilatație Scade postsarcina Efectele dispar rapid	Inițial 0.3 μg/kg/min. Maxim 5 μg/kg/min.	Hipotensiune Toxicitatea izocianatului. Sensibil la lumină.
Nesiritide (BNP recombinant uman)	Vasodilatație venoasă şi arterială	Bolus 2 μg/kg + p.i.v. 0.01 μg/kg/min Doza țintă 0.03 μg/kg	Hipotensiune
Morfină	Venodilatație. Scade presarcina. Reduce anxietatea Reduce hiperstimularea simpatică.	2-5mg bolus i.v. la 5-30 min	Depresie respiratorie Greață

Tabelul V. Droguri inotrop pozitive şi/sau vasopresoare în tratamentul de urgență al ICA.

Medicație	Efect terapeutic	Doze	Efecte secundare
Dobutamină	Inotrop şi cronotrop pozitiv (β+)	Inițial 1-2 µg/kg/min Maxim 15–20 µg/kg/min	Tahicardie, aritmii Ischemie miocardică Tahifilaxie
Dopamină	Creşte perfuzia renală, splahnică, cerebrală (δ+) Inotrop pozitiv(β+) Vasoconstricție arterială (β+), (α+)	<3 µg/kg/min 3–5 µg/kg/min >5 µg/kg/min	Tahicardie Aritmii Ischemie miocardică Hipoxemie
Milrinonă	Inotrop pozitiv Vasodilatator independent de receptorii adrenergici	Inițial bolus 25–75 µg/kg în 10–20 min. p.i.v. 0,375–0,75 µg/kg/min	-
Levosimendan	Sensibilizează canalele de calciu Inotrop pozitiv Scade rezistențele vasculare sistemice şi pulmonare	Bolus opțional 12 µg/kg în 10 min. p.i.v. 0.1 µg/kg min (0,05 – 0,2 µg/kg/min)	Hipotensiune arterială Aritmii vantriculare Fibrilație atrială
Digoxin	Inotrop pozitiv Cronotrop negativ Dromotrop negativ	0,125 – 0,25 mg/zi	Risc crescut de toxicitate (fereastră terapeutică redusă)
Epinefrină	Inotrop şi cronotrop pozitiv (β1 +, β2 +) Vasoconstricție arterială şi venoasă (α+)	Bolus: 1 mg i.v. în resuscitare, la 3–5 min. P.i.v. 0.05–0.5 µg/kg/min, maxim 10 µg/min	Tahicardie, aritmii, ischemie miocardică, oligurie (vasoconstricție renală)
Norepinefrină	Inotrop şi cronotrop pozitiv Vasoconstrictor mai potent ca epinefrina (efect redus pe β2 vasculari)	0.2–1.0 µg/kg/min	Aritmii Ischemie miocardică Injurie renală

Alte măsuri terapeutice

• **Tratamentul anticoagulant** cu heparină nefracționată i.v. sau alt agent anticoagulant (în absența contraindicațiilor) pentru pacienții cu fibrilație atrială paroxistică sau persistentă, istoric de accident embolic sau semne ecografice de trombi endocavitari sau contrast spontan. **Profilaxia tromboembolismului venos** la toți pacienții spitalizați cu doze mici de heparină nefracționată sau heparine cu greutate moleculară mică.

• **Antagoniştii de arginin-vasopresină** (ex. tolvaptan - antagonist al receptorului V2 al vasopresinei) pot fi folosiți la pacienții cu hiponatremie rezistentă. Au ca efecte secundare sete şi deshidratare.

• **Ultrafiltrarea veno-venoasă** izolată – indicată pentru eliminarea excesului de fluide la pacienții rezistenți sau neresponsivi la terapia diuretică.

• **Cardioversia electrică** a pacienților cu tahiaritmii supraventriculare (ex. fibrilație atrială) compromişi hemodinamic, pentru a restabili ritmul sinusal şi a ameliora condiția clinică rapid.

• **Tratamentul aritmiilor ventriculare** în condițiile în care acestea sunt simptomatice sau compromit perfuzia organelor – cu Amiodaronă i.v. sau oral. Ca alternative mai puțin eficiente se pot folosi mexiletin oral sau dofetilide. Terapiile nefarmacologice interventionale (balon de contrapulsație aortică, dispozitive de asistență ventriculară sau cardioverter/defibrilator implantabil) pot fi necesare în situații critice.

• **Tratamentul comorbidităților** – insulinoterapie pentru un bun control glicemic la diabetici, corecția anemiei cu preparate de fier.

Trecerea la medicația orală cu impact asupra mortalității (beta-blocante, inhibitorii SRAA, antagoniştii aldosteronului) şi ajustarea dozelor acesteia se impune după stabilizarea pacienților cu ICA, în vederea externării.

1. Beta-blocantele – se pot continua la pacienții care se aflau deja pe această terapie, cu excepția contraindicațiilor (frecvență cardiacă < 50/min, bloc atrio-ventricular gr. II sau III, sau şoc). Dupa stabilizarea pacienților cu ICA, tratamentul cu beta-blocante se poate iniția/relua la pacienții cu disfuncție sistolică de ventricul stâng, odată ce diureticele nu mai sunt necesare.

2. Inhibitorii SRAA (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanții recptorilor angiotensinei - sartanii) – se inițiază la pacienții cu funcție sistolică redusă dacă nu erau sub acest tratament înaintea episodului de

ICA, sau se titrează în sus doza empiric la pacienții fără hipotensiune simptomatică, sau semne de hipoperfuzie.

3. Inhibitorii receptorilor mineralocorticoizi (antagonistii aldosteronului – eplerenonă) – se inițiază precoce la pacienții cu fracție de ejecție scăzută, dacă funcția renală şi nivelul potasiului sunt normale. Dozele folosite în IC nu au efect notabil asupra tensiunii arteriale, astfel că tratamentul poate fi inițiat imediat după internare, iar dozele se vor titra spre doza țintă până la momentul externării.

4. Diureticele – doza de diuretic eficientă i.v. se inițiază cu un preparat oral adminstrat de 2 ori/zi. Alegerea acestuia este empirică (ex. furosemid, torasemid etc.). Se vor monitoriza zilnic greutatea, funcția renală şi electroliții. La pacienții cu edeme periferice rezistente şi ascită, se optează câteva zile pentru o combinație între un diuretic de ansă şi o tiazidă, sau un diuretic tiazid-like.

c. Intervențională

• Suportul mecanic circulator:

1. **Balonul de contrapulsație intraaortic -** la pacienți aflați în şoc cardiogen secundar ischemiei miocardice acute în timpul şi după intervențiile de revascularizare, înaintea intervențiilor chirurgicale de corecție a rupturii septului interventricular sau insuficienței mitrale acute şi pentru stabilizarea pacienților înaintea implantării unui dispozitiv de asistență ventriculară sau transplant cardiac.

2. **Dispozitivele de asistare ventriculară** (a ventricolului stâng, biventriculare sau inimă artificială totală) – pentru pacienți cu disfuncție miocardică reversibilă, în aşteptarea transplantului cardiac, sau la cei neeligibili pentru transplant cardiac, situație în care implantarea este permanentă.

• Angioplastia percutană transluminală coronariană primară, cu sau fără inserție de stent – indicată pentru revalscularizarea imediată a pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelare ST, sau bloc de ram stâng nou apărut.

• Implantare de valvă aortică transcateter (TAVI) – la pacienți selecționați, cu ICA secundară unei stenoze aortice severe, care nu sunt candidați pentru înlocuire chirurgicală a valvei.

• Implantare de pacemaker – la pacienți compromişi hemodinamic ca urmare a unei bradicardii severe sau bloc atrio-ventricular de grad înalt.

• **Implantare de defibrilator/cardioverter –** la pacienții cu aritmii ventriculare maligne de cauză ischemică, dacă speranța de viață este de peste 1 an.

d. Chirurgicală

• Intervenția de by-pass aorto-coronarian (CABG) – pentru revascularizare în cazuri selecționate de sindrom coronarian acut cu supradenivelare ST sau bloc de ram stâng nou apărut.

• Corecția chirurgicală a complicațiilor mecanice din infacrtul miocardic acut (ruptura de sept interventricular, de perete liber ventricular sau de muşchi papilar).

• Protezare valvulară aortică la pacienții cu ICA secundară stenozei aortice strânse, candidați pentru actul chirurgical.

• Plastia chirurgicală sau protezarea valvei mitrale pentru pacienții cu insuficiență mitrală majoră şi IC, dacă nu au contraindicații pentru actul chirurgical.

PROGNOSTIC

Factorii de prognostic rezervat în ICA sunt reprezentați de: tabloul de şoc cardiogen la internare (TA scăzută), nivel crescut al biomarkerilor cardiaci (troponină, peptide natriuretice), hiponatremia, disfuncția renală, infarctul de miocard, antecedentele de boală cerebro-vasculară şi persistența congestiei sistemice după externare. Un prognostic mai favorabil, cu cifre de mortalitate de aproximativ 16.4% la 1 an, îl are ICA „de novo", precum şi ICA hipertensivă. În ce priveşte şocul cardiogen, tratamentul precoce invaziv este premisa creşterii supraviețuirii pe termen scurt şi lung, cu o bună calitate ulterioară a vieții.

MESAJE FINALE

• ICA reprezintă un sindrom cu risc vital, ce necesită intervenție medicală imediată.

• Diagnosticul pozitiv corect trebuie stabilit în paralel cu intervențiile terapeutice.

• Se vor identifica factorii precipitanți ai decompensării acute.

• Hipoxia, hipoperfuzia şi disfuncția organelor vitale au risc major de mortalitate imediată.

• Țintele terapeutice sunt ameliorarea simptomelor care au adus pacientul la spital (de regulă dispneea), prevenirea recurențelor şi prelungirea supraviețuirii.

BIBLIOGRAFIE

1. Attias D, Lacotte J. Insuficiența cardiacă la adult. În: Le Book des ECN. Ediția în limba română / Laurent Karila; trad.: Elena Adriana Roşu; red.: Elena Adriana Roşu; pref.: AUMFR. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2011, pp 84-92.
2. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock: Current Concepts and Improving Outcomes. Circulation. 2008;117: 686-697.
3. Ruxandra Jurcuț, I. Coman. Insuficiența cardiacă acută. În: Mic tratat de cardiologie. Carmen Ginghină (Red). Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2010, pp.609-620.
4. Pinto DS, Kociol RD. Evaluation of acute decompensated heart failure. http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-acute-decompensated-heart-failure?source=see_link
5. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal 2012; 33, 1787–1847.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128: e240-e327.
7. Givertz MM, Colucci WS. Strategies for Management of Acute Decompensated Heart Failure. In: Cardiovascular Therapeutics. A companion of Braunwald's Heart Disease, 4^{th} Edition. Antman EM, Sabatine MS. (Eds). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013, pp.281-306.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Cunoştințele noastre actuale cu privire la insuficiența cardiacă rezidă într-o evoluție remarcabilă de concepte şi teorii ale căror origini le putem găsi cu mai mult de 2500 de ani în urmă. O mai bună înțelegere a acestui sindrom a fost posibilă printr-o coroborare continuă între datele rezultate din cercetare prin ştiințele fundamentale şi cele relevate la patul bolnavului de medicina clinică. Impactul tot mai mare al biologiei moleculare, împreună cu o mai bună înțelegere a beneficiilor şi efectelor secundare ale terapiei oferă premizele pentru viitor în creşterea capacității noastre de a gestiona pacienții cu insuficiență cardiacă.

DEFINIȚIE

Insuficiența cardiacă (IC) poate fi definită ca anomalia structurii cardiace sau disfuncția care duce la insuficiența inimii de a furniza oxigen la o rată proporțională cu cerințele țesuturilor metabolizante, în ciuda presiunii normale de umplere (sau doar cu prețul unei presiuni de umplere ridicate). IC este definită, clinic, ca sindromul în care pacienții au simptome tipice (dispnee, fatigabilitate, edeme gambiere) şisemne (jugulare turgescente) rezultate dintr-o anomalie a structurii sau funcției cardiace. Diagnosticul în IC poate fi dificil deoarece multe dintre simptome sunt nespecifice.Prevalența IC în populația adultă din țările dezvoltateeste de aproximativ 1-2%, cu o creştere la persoanele peste 70 ani.

CLASIFICARE

Substratul insuficienței cardiace este reprezentat de către disfuncția **sistolică** sau **diastolică** a ventriculului stâng. Manifestările de disfuncție ventriculară sistolică sau diastolică apar înaintea semnelor şi simptomelor insuficienței cardiace şi pot fi de regulă detectate prin ecocardiografie sau prin studii hemodinamice invazive. **Disfuncția sistolică** ventriculară stângă constă în diminuarea capacității de golire a ventriculului stâng, a cărui fracție de ejecție

(FE) scade sub 35%, concomitent cu creşterea volumului de sânge rezidual şi a volumului telediastolic ventricular. Ea este cauzată de scăderea numărului fibrelor miocardice şi a capacității lor de contracție (în infarctul miocardic acut, cardiopatia ischemică cronică sau cardiomiopatiile dilatative). Cu cât este maiseveră disfuncția sistolică, cu atât FE este mai scăzutăfață de valoarea normală şi devin mai mari volumeletelediastolic şi telesistolic. FE este considerată important în IC mai ales pentru implicația sa prognostică (cu cât este mai mică FE, cu atâta şansele de supraviețuiresunt mai reduse). **Disfuncția diastolică** a ventriculilor se caracterizează prin umplerea incompletă a acestora, capacitatea lor de golire fiind păstrată. Acest tip de disfuncție este produs de scăderea capacității de distensie a ventriculilor în urma îngroşării pericardului, a hipertrofiei pereților cardiaci şi a infiltrării miocardului, sau a fibrozei subendocardice, situații în care relația presiune/volum din ventriculi se alterează, cavitățile ventriculare mici fiind obligate să acomodeze în timpul diastolei o cantitate de sânge relativ redusă, şi sub o presiune ridicată. Un element funcțional - tahicardia prelungită, care scurtează durata umplerii diastolice, poate avea acelaşi efect - de creştere a presiunii de umplere.

Insuficiența cardiacă **stângă** corespunde afectării predominante a ventriculului stâng, cu predominanța congestiei venelor pulmonare. Insuficiența cardiacă **dreaptă** este generată de afectarea predominantă a ventriculului drept asociată cu congestie sistemică. Insuficiența cardiacă **global** asociază concomitent congestie sistemică şi pulmonară.

Pentru pacienții cu disfuncție sistolică uşoară (FE 35% – 50%) a fost introdus termenul de **IC cu FE prezervată**. Diagnosticul în această situație este mai dificil decât cel de **IC cu FE redusă** (< 35%) deoarece este în principal, unul de excludere, pentru potențiale cauze non-cardiace ale simptomatologiei (anemia, bolile pulmonare cronice). Datorită dovezilor de disfuncție diastolică această entitate mai poartă denumirea şi de **IC diastolică**. De obicei aceşti pacienți nu au un cord dilatat, ei pot prezenta hipertrofie de ventricul stâng (hipertensiune, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică) sau dilatare de atriu stâng (boală valvulară mitrală).

Tabelul I. Clasificarea funcțională NYHA (New York Heart Association) bazată pe severitatea simptomelor şi activitatea fizică

Clasa NYHA	CARACTERISTICI
Clasa I	Fără limitarea activității fizice obișnuite. Activitatea uzuală nu determină dispnee, oboseală sau palpitații
Clasa II	Ușoară limitare a activității. Fără simptome în repaus, dar activitatea obișnuită produce dispnee, fatigabilitate, palpitații
Clasa III	Limitare importantă a activității fizice. Fără simptome în repaus, dar simptomele apar la eforturi mai mici decât cele uzuale
Clasa IV	Imposibilitatea de a efectua orice activitate fără disconfort. Pot fi prezente simptome în repaus. Orice activitate crește gradul disconfortului

Termenul de IC este folosit pentru a descrie unsindrom clinic, gradat conform New York Heart Association(NYHA) în clase funcționale (Tabelul I), chiar dacă un pacient poate deveniasimptomatic în urma tratamentului. Cel care nu a manifestat niciodată semne sausimptome caracteristice IC, este diagnosticat cu **disfuncție sistolică de VS asimptomatică** (sau boală cardiac structurală preexistentă). Pacienții care prezintă de maimult timp semne şi simptome de IC se consideră că au **IC cronică**. Un pacient tratat, care prezintă semne şi simptome care nu s-au modificat în decurs de cel puțin o lună, se spune că este **stabil**. Dacă IC cronică stabilă se deteriorează, pacientul poate fi descris ca prezentând o **decompensare**, aceasta putând surveni brusc, stadiul**acut** de obicei necesitând internare, eveniment cu prognostic semnificativ. **IC de novo**poate fi acută, ca o consecință a unui infarct miocardicacut, sau poate evolua subacut, în cazul unui pacient care prezintă disfuncție cardiacăasimptomatică, pentru o perioadă nedeterminată, starece poate persista sau regresa (pacientul poate devein **compensat**). Chiar dacă simptomele şi semnele potdispărea la cei din ultima categorie, disfuncția cardiacă nu se ameliorează.

ETIOLOGIE

Există mai multe cauze de IC, iar acestea variază înfuncție de diferitele zone ale globului. **Cauzele structurale** sau aparente ale IC sunt:

- **Bolile miocardului**: boala coronariană ischemică (2/3 din cazurile de IC sistolică), miocardite, cardiomiopatii, leziuni cauzate de agenți fizici, iradiere sau doxorubicină;
- **Valvulopatiile sau bolile care opun rezistență la ejecția sângelui**: stenoza aortică, coarctația de aortă, cardiomiopatia hipertrofică ob-

structivă, hipertensiunea arterială sistemică, stenoza arterei pulmonare, hipertensiunea arterială pulmonară;

- **Valvulopatiile sau bolile care perturbă umplerea ventriculară**: stenoza mitrală, stenoza tricuspidiană, mixoamele atriale, pericardita constrictivă, cardiomiopatiile restrictive;
- **Valvulopatiile sau cardiopatiile congenitale care produc supraîncărcare de volum**: regurgitări valvulare sau şunturi intracardiace, canalul arterial permeabil;
- **Bolile extracardiace care cresc debitul cardiac dar şi necesitățile de oxigen ale țesuturilor**:tireotoxicoza, anemiile severe, sarcina, boala beri-beri, fistulele arteriovenoase.

Pacienții cu IC cu FE prezervată suntmai vârstnici, preponderent femei şi persoaneobeze. Ei asociază mai rar boală ischemică coronariană şi prezintă mai des hipertensiune şi fibrilație atrială (FiA). Pacienții cu IC cu FE prezervată au un prognostic mai bun decât cei cu IC cu FE redusă. La pacienții cu disfuncție sistolică de VS, modificările maladaptative ce survinla nivelul miocitelor supraviețuitoare şi în matricea extracelulară după leziunea miocardică (de exemplu,infarctul miocardic) duc la „remodelarea“ patologică aventriculului, cu dilatare şi disfuncție contractilă ce duc la reducerea FE.

PATOGENIE

Caracteristica disfuncției sistolice netratate este evoluția către agravare progresivă însoțită de dilatarea ventriculului stâng şi declinul FE, chiar dacăpacientul este inițial asimptomatic. Două mecanismesunt incriminate pentru această progresie. Primul constă în apariția unor evenimente ce duc la necroza unui număr suplimentar de miocite (de exemplu, infarctul miocardic recurent). Celălalt este răspunsul sistemic indus de declinul funcției sistolice, în special prin activarea neuroumorală.

Cel mai adesea anomaliile hemodinamice de debut ale insuficienței cardiace prin disfuncție sistolică sunt reducerea debitului sistolic şi creşterea presiunii de umplere ventriculare. Mecanismele inițiale, şi aşa zis compensatorii, care încearcă să readucă debitul cardiac la valori normale au ca suport **activarea sistemului simpato-adrenergic** prin impulsuri aferente de la baroreceptorii arteriali care sunt stimulați de către scăderea presiunii de puls şi de reducerea perfuziei renale. Descărcarea de noradrenalină, care urmează acestor impulsuri aferente produce creşterea contractilității miocardului, a frecvenței cardiace şi a

rezistenței vasculare periferice, încercând să crească debitul cardiac şi tensiunea arterială. Între consecințele dăunătoare ale stimulării adrenergice se numără creşterea excesivă a consumului de oxigen miocardic, scurtarea diastolei şi reducerea fluxului sanguin coronarian, lezarea miocitelor, aritmiile cardiace şi diminuarea numărului de receptori adrenergici la suprafața fibrelor miocardice. Între severitatea clinică a insuficienței cardiace, nivelul crescut ale catecolaminelor în plasmă şi rata de mortalitate există o corelație evidentă.

Stimularea sistemului adrenergic, hipoperfuzia renală şi hiponatremia spontană, sau indusă de diuretice cauzează **activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron** încă din faza preclinică a insuficienței cardiace. Angiotensina II creşte rezistența vasculară periferică şi tensiunea arterială, concomitent cu vasoconstricția sfincterelor arteriolelor eferente glomerulare, ceea ce are ca efect menținerea presiunii de filtrare glomerulare chiar şi în condițiile unei perfuzii renale reduse. În urma acțiunii selective a angiotensinei II rezultă scăderea fluxului sanguin renal, menținerea nivelului filtrării glomerulare, şi absorbția crescută a sodiului şi apei în tubii contorți proximali, scăldați de un sânge cu presiune oncotică crescută. La rândul său, aldosteronul măreşte reabsorbția de sodiu şi apă în tubii contorți distali, astfel că vasoconstricția, în combinație cu hipervolemia agravează disfuncția ventriculară stângă. În plus, angiotensina II şi aldosteronul au acțiuni adverse directe asupra miocardului, întrucât stimulează fibroza miocardică şi induc hipertrofia.

Disfuncția endotelială prezentă în insuficiența cardiacă se manifestă prin diminuarea capacității de vasodilatare arteriolară la stimulare cu acetilcolină, ca şi prin eliberarea insuficientă de NO din endoteliul arteriolar. În plus, în insuficiența cardiacă nivelele plasmatice crescute ale endotelinei şi ale arginin-vasopresinei, substanțe cu acțiune complexă, vasoconstrictivă arteriolară sistemică şi pulmonară, de reducere a filtrării glomerulare şi a eliminării apei libere, sau de provocare a hipertrofiei mesangiale au un rol sigur în deteriorarea performanței ventriculare.

Deşi la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă, structura rinichilor este normală, aceste organe sunt sediul de desfăşurare, sau locul de inițiere ale unor importante reacții fiziopatologice. Scăderea debitulului sistolic, a presiunii de puls şi a fluxului sanghin renal sunt interpretate de către receptorii de presiune din arteriolele renale şi de către aparatul juxtaglomerular, ca semnale

ale hipovolemiei, fiind urmate de retenție hidrosalină şi de oligurie, fenomene cu semnificația de reacții compensatorii inadecvate.

Aşadar, pe lângă injuria miocardică suplimentară,aceste sisteme au efecte şi pe vasele sanguine, rinichi, muşchi, măduva spinării şi ficat, ducând la crearea unui **cerc vicios** responsabil pentru multe dintre simptomeleclinice ale IC, inclusiv instabilitatea electrică miocardică.Întreruperea acestor procese cheie reprezintă baza eficacității tratamentului din IC. Rezerva cardiacă limitată estedependentă de contracția atrială, sincronismul ventriculului stâng şi interacțiunea normală interventriculară. Evenimentele intercurente ce afectează oricare dintreacestea (de exemplu, dezvoltarea FiA sau tulburăride conducere, precum blocul de ramură stâng – BRS) sau solicitarea hemodinamică suplimentară (anemie) pot duce la decompensare acută.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Semne şi simptome

Diagnosticul IC poate fi dificil, mai ales în stadiileincipiente. Deşi simptomele aduc pacientul la medic,multe dintre acestea sunt nespecifice (Tabelul II), şi deaceea nu pot diferenția IC de alte afecțiuni. Formele incipiente de boală pot rămâne însă mult timp nediagnosticate, din cauza manifestării lor mai puțin specifice. De aceea, una dintre regulile de bază este de a asigura corectitudinea diagnosticului, eliminându-se condițiile care ar putea mima o insuficiență cardiacă înaintea instituirii oricărei terapii a acesteia.

Multe dintre semnele IC sunt secundare retenției de sodiu şi apă, fiind de asemenea nespecifice. Edemele periferice pot avea multiple cauze şi sunt în mod particular nespecifice. Semnele secundare retenției de sodiuşi apă (edeme periferice) se tratează repede cu terapie diuretică (pot fi absente la cei care primesc tratament diuretic, făcând mai dificilă evaluarea acestora). Semnele mai specifice, precum turgescența jugularelor şi deplasarea şocului apexian sunt mai dificil de evaluat şimai subiective.

Istoricul bolii pacientului este de asemenea important. IC este improbabilă la un pacient care nu are un istoric relevant (o cauză potențială de afectare miocardică),în timp ce anumite antecedente, în special infarctul miocardic, cresc semnificativ probabilitatea de IC la un pacient care prezintă semne şi simptome caracteristice.

Tabelul II. Semne şi simptome de insuficienţă cardiacă

SIMPTOME	SEMNE
TIPICE	**SPECIFICITATE ÎNALTĂ**
Dispnee	Presiune venoasă jugulară crescută
Ortopnee	Reflux hepatojugular
Dispnee paroxistică nocturnă	Zgomot 3, de galop
Toleranță redusă la efort	Șoc apexian deplasat lateral
Fatigabilitate, recuperare întârziată după efort	Suflu cardiac
Edeme perimaleolare	
ATIPICE	**SPECIFICITATE SCĂZUTĂ**
Tuse nocturnă	Edeme periferice (gleznă, sacral)
Wheezing	Raluri subcrepitante
Creștere în greutate (2 kg/ săptămână)	MV diminuat, matitate la bazele pulmonare (pleurezie)
Scădere ponderală	Tahicardie
Meteorism abdominal	Puls neregulat
Scăderea apetitului	Tahipnee (>16 respirații/min)
Confuzie	Hepatomegalie
Depresie	Ascită
Palpitații	Emaciere
Sincopă	

Dintre acestea, în IC dreaptă întâlnim următoarele semne caracteristice: edeme periferice, cianoză, icter, hepatomegalie dureroasă, turgescență jugulară, reflux hepato-jugular, revărsate lichidiene, semn Harzer, galop protodiastolic de ventricul drept.

Semnele şi simptomele sunt importante, de asemenea, pentru monitorizarea răspunsului la tratament şia evoluției în timp. Persistența simptomelor, în ciudatratamentului, indică de obicei necesitatea terapiei adiționale,iar agravarea simptomelor creşte riscul spitalizării de urgență şi riscul de deces.

b. Explorări paraclinice (Fig.1**)**

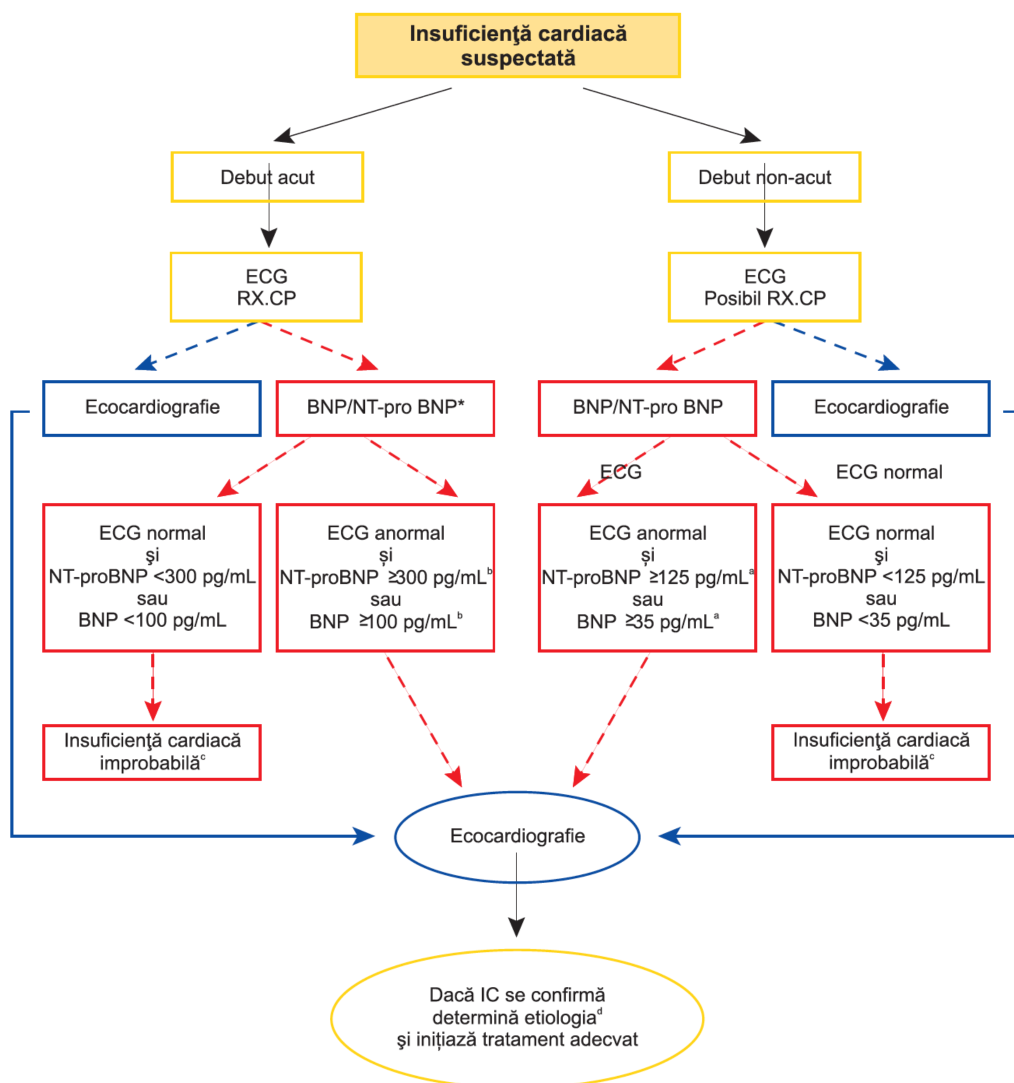


Fig. 1. Explorări paraclinice recomandate la pacientul cu suspiciune clinică de IC (*Ghidul ESC de diagnostic şi tratament al insuficienței cardiace 2012*)

Electrocardiogramape 12 derivații este indicată a se efectua de rutină la toți pacienții cu suspiciune de IC. Nu există semne electrocardiografice caracteristice de insuficiență cardiacă. Se pot identifica elemente de hipertrofie ventriculară stângă ce pot oferi sugestii pentru anomalia structurală (hipertensiunea arterială, valvulopatie aortică sau cardiomiopatie hipertrofică), unde Q sau

modificări de segment ST în cazul unei ischemii preexistente (infarct miocardic vechi, anevrism VS), precum şi diferite aritmii supraventriculare (hipertiroidie, infecții, valvulopatie mitrală) şi ventriculare (ischemie, infarct, cardiomiopatii, hipopotasemie, intoxicație digitalică) sau tulburări de conducere atrioventriculară, intra- şi interventriculară (blocul AV de grad înalt, blocul major de ramură stângă ca semn de dissincronism electric şi mecanic, toxicitate medicamentoasă, miocardită, sarcoidoză, cardiomiopatii genetice).

Ecocardiografia (bidimensională/tridimensională, Doppler pulsat şi continuu, Doppler color sau Doppler tisular) este cea mai importantă examinare paraclinică din insuficiența cardiacă. Ea defineşte eventuala cauză structurală a insuficienței cardiace (anomalie congenitală, cardiomiopatie, sechelă de infarct miocardic cu sau fără expansiune, sau anevrism, valvulopatie, pericardită constrictivă sau exsudativă, etc.), orientând medicul către o eventuală cură chirurgicală a acestei cauze. În plus, ecocardiografia informează despre prezența şi importanța dilatării sau a hipertrofiei ventriculare, despre prezența, extinderea şi severitatea tulburărilor kineticii parietale a ventriculilor şi face posibilă separarea disfuncției sistolice de disfuncția diastolică ventriculară.FE a VS nu este un indice al contractilității deoarecedepinde de volume, presarcină, postsarcină, frecvența cardiacă şi funcția valvulară.

Alternative pentru identificarea tipului de disfuncţie ventriculară pot fi considerate**ecocardiografia transesofagiană** la pacientul cu fereastră ecografică deficitară (obezitate, boli pulmonare), **ecocardiografia de stres** (identificarea prezenței ischemiei şi evaluarea viabilității miocardice), **rezonanța magnetică nucleară** (cea mai eficientă variantă alternativă, limitată de lipsa disponibilității), **tomografia computerizată cu emisie de foton unic** (SPECT – în caz de suspiciune de boală coronariană) şi **angiografia coronariană**.

Peptidele natriuretice

Când accesibilitatea examenului ecocardiografic este limitată, o alternativă de diagnostic este determinarea concentrației sanguine a peptidelor natriuretice, un grup de hormoni secretați în cantitățimari când există afectare cardiacă sau presarcina este crescută. Nivelul peptiduluinatriuretic poate creşte cu vârsta, dar poate fi fals scăzut la pacienții obezi. Un nivel normal în cazulunui pacient netratat exclude o afectare cardiacă semnificativă. Pentru pacienți cu debut acut sau agravare, praguloptim de excludere a insuficienței cardiace este 300 pg/ml pentru BNPşi 100 pg/ml pentru NT-proBNP.

Radiografia toracică

Radiografia toracică are o utilitate restrânsă în evaluareadiagnostică a pacienților cu suspiciune de IC. Estemai utilă pentru excluderea unei cauze pulmonare asimptomatologiei.Cardiomegalia este un argument consistent în favoarea diagnosticului, dar ea devine evidentă doar în stadiile avansate ale insuficienței cardiace, fiind întâlnită numai la o parte din bolnavi. În insuficiențele valvulare cronice şi în cardiomiopatia dilatativă, cardiomegalia radiologică poate preceda apariția tabloului clinic de insuficiență cardiacă, prezența ei atrăgând atenția asupra disfuncției ventriculare sistolice latente.

Examenele de laborator de rutină

Pe lângă evaluarea profilului biochimic standard (sodiu, potasiu, creatinină/rata filtratului glomerular estimat – eGRF)şi testele hematologice (hemoglobină, hematocrit, feritină,leuocite şi trombocite), este utilă determinarea hormonilor tiroidieni (TSH) pentru că bolile tiroidiene pot mima sau agrava IC. Glicemiatrebuie măsurată, diabetul nediagnosticat fiind frecvent în IC. Funcția hepatică (TGP, GGT, bilirubinemie) poate fi modificată în IC.

Alte explorări utile pentru diagnosticul IC sunt **cateterismul cardiac şi biopsia endomiocardică** (cardiomiopatii constrictivă, restrictivă, miocardită, boli infiltrative), **testul de efort** pentru evaluarea obiectivă a capacității de efort, **testul genetic** (cardiomiopatia dilatativă, hipertrofică idiopatice) şi **monitorizarea Holter ECG** (identificarea tipului, frecvenței şi duratei aritmiei atriale sau ventriculare ori a episoadelor de ischemie silențioasă).

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU DISFUNCȚIE SISTOLICĂ

Obiectivele tratamentului pacienților cu IC dovedită sunt: reducerea simptomelor şi semnelor (prin creşterea debitului cardiac şi reducerea presiunilor de umplere ventriculare), prevenirea spitalizărilor, îmbunătățirea calității vieții şi creşterea supraviețuirii.Scăderea ratelor de mortalitate şi spitalizare reflectă eficiența tratamentului de întârziere şi prevenția progresiei şi exacerbării IC. Aceasta este însoțită frecvent de regresia remodelării VS şi o reducerea concentrației peptidului natriuretic.

Regimul igieno dietetic

Sunt deosebit de importante măsurile de educație atât a pacienților cât şi a familiilor acestora cu privire la cauzele şi tratamentul bolii precum şi legat de necesitatea schimbării stilului de viață. Astfel se recomadă o serie de intervenții în modificarea stilului de viață care constau în: aderența la tratament, recunoaşterea simptomatologiei, monitorizarea greutății, restricția de sodiu, monitorizarea aportului de lichide, întreruperea consumului de alcool şi a fumatului, reducerea greutății corporale, activitate fizică regulată, tratamentul stărilor depresive.

Restricția de efort trebuie adaptată clasei funcționale NYHA. Pacienții din clasa I nu necesită restricții; în clasa a II - a se interzic sporturile şi munca fizică grea, în clasa a III - a se recomandă reducerea orarului de lucru, cu intercalarea de perioade de odihnă, în clasa a IV - a se recomandă repausul la pat, pe fotoliu sau pe scaunul rulant. Pe lângă reducerea muncii inimii, repausul în clinostatism diminuă secreția de aldosteron şi creşte diureza.O tendință nouă în tratamentul insuficienței cardiace este înlocuirea repausului fizic cu antrenamentul prin efort fizic controlat. Bazele teoretice ale acestui demers pleacă de la asemănările dintre pacienții cu insuficiență cardiacă şi subiecții normali, lipsiți de antrenamentul fizic. Ambele categorii de persoane au o capacitate de efort scăzută, cu tendință la tahicardie, mase musculare reduse şi metabolism muscular deprimat, elemente de hiperreactivitate simpatoadrenergică şi a sistemului renină-angiotensină-alderosteron. S-a demonstrat că antrenamentul fizic prin efort dozat, efectuat pe bicicletă ergometrică, sau pe covor rulant este urmat de creşterea capacității de efort, de scăderea frecvenței cardiace, de ameliorarea ventilației şi de scăderea secreției de noradrenalină.

Sodiul, sub orice formă ar fi ingerat agravează insuficiența cardiacă, iar la pacienții cu manifestări clinice de boală eliminarea renală a sodiului este cu atât mai scăzută cu cât tabloul clinic al insuficienței cardiace este mai sever.Dieta obişnuită conține între 5 şi 15 (20) g clorură de sodiu/zi, iar 2,5 g sare echivalează cu 1 g Na sau cu 44 mEq Na. Necesarul zilnic de Na al organismului uman variază în mod obişnit între 1-2 g/zi, fiind mai ridicat în zonele cu climat cald, care predispune la pierderea acestui ion prin sudoare.În prezent terapia cu diuretice face posibilă o restricție mai puțin severă a ingestiei de sare, dar necesită suplimente dietetice vegetale, sau medicamentoase de potasiu şi

magneziu, pentru compensarea pierderilor urinare ale acestor ioni ca urmare a creşterii diurezei.

Tratamentul diuretic

Diureticele cresc eliminarea renală de sodiu şi apă, contribuind la reducerea volumului sanguin circulant, a presiunii capilare pulmonare şi a presiunii venoase sistemice, acțiuni exprimate clinic prin ameliorarea dispneei, topirea edemelor, dispariția hepatomegaliei şi a turgescenței jugulare, resorbția revărsatelor peritoneale, pleurale, sau pericardice. Dintre toate medicamentele utilizate în insuficiența cardiacă, diureticele sunt singurele capabile să combată retenția hidrosalină, au față de alți agenți terapeutici avantajul de a ameliora simptomele bolii în scurt timp (ore-zile) şi pot amplifica efectul altor droguri utilizate pentru blocarea reacțiilor neuroendocrine, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Scopul folosirii diureticelor este de a realiza şi menținerea euvolemia („greutatea uscată" a pacientului), cu ceamai mică doză posibilă. Asta înseamnă că doza trebuie să fie adaptată, în special după restaurare a greutății reale („greutatea uscată"), pentru a se evita deshidratareacare duce la hipotensiune şi disfuncție renală. Acest lucrupoate reduce debitul cardiac la pacienții cu IC cuFE conservată şi adesea împiedică inutil utilizarea altor droguri care modifică evoluția bolii, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocantele receptorilor de angiotensină (BRA) şi antialdosteronicele la pacienții cu IC cu FE redusă.

Avem la dispoziție **diuretice de ansă**: furosemid 40 mg (zilnic 40 – 240 mg), **tiazidice**: hidroclorotiazid 25 mg (zilnic 12,5 – 100 mg), **economizatoare de potasiu**: spironolactonă/eplerenonă 25-50 mg (zilnic 25 – 200 mg).

Abuzul de diuretice, prin creşterea excesivă a diurezei poate cauza o reducere brutală şi importantă a presiunilor de umplere ventriculare stângi, având drept consecință scăderea debitului cardiac, a debitului sistolic şi a tensiunii arteriale, fenomene urmate de apariția oliguriei, a retenției azotate şi a hipokaliemiei. De asemenea trebuie prudență în asocierea economizatoarelor de potasiu cu suplimente de potasiu datorită riscului de hiperkaliemie severă.

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) şi beta-blocantele adrenergice

În acest moment există consens că cele două clase de droguri sunt complementare şi că la pacientul cu IC cu FE redusă trebuie asociat un beta-blocant cu un IECA, încă de la confirmarea diagnosticului deoareceIECA au un efect modest pe remodelarea VS, în timp ce beta-blocantele duc frecvent la o îmbunătățire substanțialăa FE. Mai mult decât atât, beta-blocantele suntanti-ischemice, sunt probabil maieficiente în reducerea riscului de moarte subită cardiacă, şi duc la o reducere precoce şi importantă a mortalității totale.

IECA sunt capabile, pe lângă suprimarea vasoconstricției cauzate de activarea neuroendocrină, de a asigura protecția miocardului față de agresiunea neurohormonală, întârziind astfel progresia insuficienței cardiace. Concomitent cu diminuarea producției de angiotensină II, inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei reduc şi degradarea kininelor vasodilatatoare şi cresc concentrația acestora. Ambele efecte au drept consecință inhibarea dezvoltării hipertrofiei cardiace şi a apoptozei fibrelor musculare miocardice.Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie creşte FE, diminuă hipertrofia ventriculară stângă şi previne remodelarea cardiacă, efectele clinice relevante ale acestor modificări fiind ameliorarea dispneei, creşterea capacității de efort, reducerea numărului spitalizărilor şi a duratei internărilor, reducerea mortalității şi prelungirea duratei de viață.

Dintre IECA pot fi utilizați: captopril 6,25 mg (țintă 50 mg/zi), enalapril 2,5 mg (ținta 20 mg/zi), lisinopril 2,5 – 5 mg (ținta 35 mg/zi), ramipril 2,5 mg (ținta 5 mg x 2/zi) şi trandolapril 0,5 mg (ținta 4,5 mg/zi).

Retenția de potasiu, azotemia şi hipotensiunea, apărute la începutul sau pe parcursul tratamentului cu IECA pot fi corectate prin ajustarea dozelor de medicament, sau de diuretic asociat, la aproape toţi bolnavii şi numai rareori obligă la întreruperea terapiei. În schimb tusea uscată care apare la 15 % din bolnavi ca urmare a acumulării de kinine este o cauză obişnuită de întrerupere a tratamentului. De obicei tusea apare la câteva luni de la inițierea terapiei, dispare la o săptămână după întreruperea acesteia şi reapare prompt la reluarea terapiei, obligând la înlocuirea drogului cu un blocant al receptorilor de angiotensină.

Nivelul crescut al noradrenalinei plasmatice datorat excesului de activare neuroendocrină este un predictor de mortalitate în insuficiența cardiacă, valo-

rile ce depăşesc 600 pg/ml definind pacienții cu riscul cel mai mare de deces. Chiar şi în condițiile inhibării enzimei de conversie a angiotensinei, creşterea nivelului plasmatic al noradrenalinei progresează odată cu agravarea bolii, iar excesul de catecolamine endogene are efecte toxice directe asupra miocitelor, la care se adaugă creşterea inapropriată a consumului de oxigen miocardic, agravarea ischemiei, stimularea remodelării cardiace, şi producerea de citokine care promovează apoptoza. Acțiunea benefică a blocantelor betaadrenergice în insuficiența cardiacă din cardiomiopatii şi din cardiopatia ischemică pare a se datora tocmai blocării acestor mecanisme patogenice, consecințele fiind reducerea consumului de oxigen miocardic, protejarea miocardului față de apoptoză şi față de leziunile induse de catecolamine, ameliorarea relaxării diastolice şi diminuarea vasoconstricției sistemice.

Se recomandă utilizarea următorilor agenți: bisoprolol 1,25 mg (ținta 10 mg/zi), carvedilol 3,125 mg (ținta 50 mg/zi), metoprolol succinat 12,5/25 mg (ținta 200 mg/zi), nebivolol 1,25 mg (ținta 10 mg/zi).

Antagoniştii receptorilor de mineralocorticoid/aldosteron

Deşi clasificate ca diuretice economizatoare de potasiu, medicamentele care blochează efectele aldosteronului (spironolactona şi eplerenona) au efecte benefice independente de efectele acestor agenți asupra echilibrului sodiului. Deşi IECA pot reduce temporar secreția de aldosteron, tratamentul cronic se asociază cu revenirea rapidă a aldosteronului la valori similare cu cele dinaintea inhibiției ECA. Administrarea unui antagonist al aldosteronului este indicată la pacienții cu IC clasa a IV – a NYHA sau clasa a III – a cu FE < 35% şi care primesc terapie standard ce constă în diuretic, IECA şi betablocante. Doza antagonistului de aldosteron ar trebui crescută până când ajunge la valori similare cu cele dovedite a fi eficace în studiile clinice (50 mg/zi). Problema principală în cazul tratamentului cu antagonişti ai aldosteronului este apariția hiperkaliemiei potențial fatale, care se observă mai frecvent la pacienții care primesc suplimente de potasiu sau care au boală renală cronică (nu sunt recomandați la o creatinină serică > 2,5 mg/dL sau clearance de creatinină < 30 ml/min). Dacă la spironolactonă apare ginecomastia dureroasă ea poate fi înlocuită cu eplerenona.

Alte terapii farmacologice

Blocanții receptorilor de angiotensină rămân recomandați ca alternativă la pacienții intoleranți la IECA. Totuşi, BRA nu mai reprezintăprima linie de tratament recomandat la pacienții cu ICşi o FE <40%, care rămân simptomatici în ciuda tratamentului optim cu IECA sau beta-blocant.

Ivabradina este un medicament care inhibă canaleleIf la nivelul nodului sinusal. Singurul său efect farmacologic este cel de scădere a ratei cardiace la pacienții în ritm sinusal.

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică şi fibrilație atrială, **digoxina** poate fi folosită pentru scădereafrecvenței cardiace, deşi sunt preferate alte droguri de primă intenție. Digoxina poate fi de asemenea utilizată la pacienții în ritm sinusal cu insuficiență cardiacă simptomatică şi FE<40% conform recomandărilor bazate pe dovezi. Digoxina creşte forța şi velocitatea contracției miocardului normal sau insuficient. În plus, acțiunea sa asupra inimii insuficiente este de creştere a debitului sistolic şi a debitului cardiac.Digitalizarea este o terapie ieftină şi bine acceptată; ea ameliorează simptomele şi creşte capacitatea de efort, dar nu influențează evoluția bolii şi durata supraviețuirii. Întreruperea administrării digoxinei antrenează după sine agravarea hemodinamică şi a tabloului clinic. Beneficiile maxime după terapia cu digoxin se observă la bolnavii cu fibrilație atrială şi la cei cu FE mult redusă. Între doza terapeutică şi doza toxică de digoxină există un spațiu îngust, corespunzător unui nivel seric de 1-2 ng/ml, dar toxicitatea poate apărea şi la concentrații serice subterapeutice (0,8 ng/ml), sau, dimpotrivă, nivele de 2-3 ng/ml pot fi tolerate fără efecte toxice. Totuşi nu trebuie depăşit nivelul de 1,5 ng/ml, mai ales la pacienții vârstnici, cu disfuncție renală sau foarte slabi.Doza de întreținere este de 0,25 mg/zi, per os, în priză unică, în mod intermitent (5 zile/săptămână). La pacienții cu risc, administrarea dozei de 0,125 mg/zi în permanență are avantajul de a evita efectele toxice, conservând acțiunea benefică, de modulare neuroendocrină, cu prețul diminuării efectului inotrop pozitiv.

Adăugarea combinației vasodilatatoare dintre **hidralazină** şi **isosorbid dinitrat** la terapia convențională (IECA sau BRA, betablocant) a dus la o reducere a mortalității doar la pacienții afro-americani cu insuficiență cardiacă.

Administrarea de statine, inhibitori de renină şi anticoagulante orale nu este recomandată la pacienții cu IC deoarece nu există dovezi de beneficiu.

Tratamentul intervențional

Aproape jumătate din decesele la pacienții cu IC, înspecial la cei cu simptome moderate, apar subit. Celemai multe dintre acestea sunt legate de aritmii ventriculare (în timp ce altele pot fi legate de bradicardie şiasistolă). Prevenirea morții subite de cauză cardiacăeste, prin urmare, un obiectiv important în IC. În timp ce cheia tratamentului simptomatic în IC o reprezintăantagonizarea modificărilor neurohormonale ale boliicu medicamentele prezentate mai sus, riscul de moarte subită nu se reduce. Totodată, drogurile antiaritmice specifice nu reduc acest risc (fiind posibil chiar să-lcrească). Din acest motiv, implantarea unui **defibrilator cardiac** (ICD) poate juca un rol important în reducerea riscului demoarte prin aritmii ventriculare.

ICD reduc mortalitatea în cadrul pacienților care ausupraviețuit unui stop cardiac resuscitat şi al celor cuaritmii ventriculare susținute, simptomatice. În consecință, implantarea de ICD este recomandată în cazul acestor pacienți, indiferent de FE, care au un status funcțional bun şi o speranță de viață >1 an, şi unde se intenționează creşterea supraviețuirii. Pentru prevenția primară a morții subite ICD-ul este recomandat la pacienții cu IC simptomatică clasa NYHA II sau III, dacă FE se menține sub 35% după 3 luni de tratament farmacologic optim, cu speranță de viață de peste 1 an.

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT) reprezintă o modalitate de stimulare biventriculară aproape simultană ce are rolul de a ameliora asincronia de contracție intra- şi interventriculară, creşterea FE şi reducerea severității regurgitării mitrale la pacientul cu IC şi bloc major de ramură stângă (QRS > 120 ms). Adăugarea CRT la tratamentul farmacologic optim, la pacienții aflați în ritm sinusal, scade semnificativ mortalitatea şi rata spitalizărilor, determină inversarea remodelării ventriculului stâng şi ameliorează calitatea vieții şi capacitatea de efort. Prin urmare, CRT este recomandată la pacienții în ritm sinusal cu FE < 35% şi durată a QRS > 120 ms, precum şi la cei care continuă să prezinte simptome (clasa III-IV NYHA) în ciuda tratamentului medicamentos optim. Nu există dovezi asupra beneficiilor CRT la pacienții cu bloc de ramură dreaptă sau în fibrilație atrială permanentă.

Tratamentul chirurgical

La pacientul cu IC şi FE sub 30% există un risc chirurgical crescut pentru efectuarea revascularizării miocardice prin **by-pass aorto-coronarian**. Ast-

fel ea nu este indicată de rutină la aceşti pacienți chiar dacă asociază boală coronariană ischemică. Remodelarea geometrică şi funcțională a ventriculului stâng, prin dilatare şi respectiv asincronie de contracție, generează regurgitare mitrală severă ce conduce la agravarea fenomenelor hemodinamice. La aceşti pacienți **reconstrucția valvulară mitrală** poate duce la ameliorare simptomatică. În cazuri selecționate de cardiopatie ischemică ce asociază anevrism mare de ventricul stâng este indicată **anevrismectomia**. Nu există date suficiente care să recomande utilizarea acesteia în tratamentul IC. Atunci când factorul etiologic al IC este o valvulopatie izolată sau complexă, **corecția chirurgicală** a acesteia poate reprezenta parte din tratamentul IC.

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU FE PREZERVATĂ

Nu a fost de demonstrat în mod convingător că vreun tratament ar reduce mobiditatea şi mortalitatea la pacienții cu IC şi FE prezervată. Diureticele sunt utilizate pentru controlul retenției de sodiu şi apă, ameliorând dispneea şi edemele, ca în cazul IC cu FE scăzută. Tratamentul adecvat al hipertensiunii arteriale şi al ischemiei miocardice este de asemenea considerata fi important, la fel ca şi controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială. Există dovezi că frecvența ventriculară controlată prin utilizarea de blocant al canalelor de calciu,cum e verapamilul, poate creşte capacitatea de efort şi ameliora simptomele la aceşti pacienți. Utilizarea blocantelor de calciu poate fi de asemenea benefică pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu fibrilație atrială şi în tratamentul hipertensiunii arterialeşi al ischemiei miocardice (ceea ce nu este valabil în cazul pacienților cu IC şi FE scăzută, la care efectulinotrop negativ ar putea fi periculos). Betablocantelepot fi utilizate de asemenea pentru controlul frecvențeiventriculare la pacienții cu IC şi FE prezervată şi cu fibrilație atrială. Medicamentele care ar trebui evitate în IC cu FE scăzută ar trebui evitate şi în IC cu FE prezervată, cu excepția blocantelor de calciu.

PROGNOSTIC

În ciuda numeroaselor progrese în ceea ce priveşte diagnosticul şi tratamentul IC, dezvoltarea IC simptomatice încă se asociază cu un prognostic rezervat, mai ales dacă factorul etiologic nu poate fi corectat. Trialurile mari au arătat că decesul survine în 30-40% din cazuri în primul an de la diagnostic şi în 60-70% din cazuri în 5 ani, predominant din cauza agravării IC sau apariția

unui eveniment acut (aritmie ventriculară malignă). Deşi prognosticul individual este dificil de estimat, mortalitatea anuală la pacienții cu simptome în repaus (clasa NYHA IV) este între 30-70%, iar la cei cu cu simptome, clasa NYHA II este de până la 10%.

Informația prognostică reiese din analiza unei suite de predictori negativi ai evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă. Dintre aceştia menționăm factori clinici (sexul masculin, galopul protodiastolic, turgescența jugulară, hipotensiunea arterială, caşexia), hemodinamicii (creşterea volumelor VS, regurgitarea mitrală, scăderea debitului cardiac, scăderea FE a VS), biochimici (boala renală, nivelul peptidelor natriuretice, anemia, hiponatremia, hiperuricemia) şi factori electrofiziologici (aritmii ventriculare maligne, blocul major de ramură stângă, fibrilația atrială).

Evaluarea prognosticuluieste importantă mai ales în consilierea pacienților cu privire la un dispozitiv implantabil sau o intervenție chirurgicală (inclusiv transplant) şi în planificarea îngrijirii situațiilorterminale cu pacienții şi familiile acestora.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient datameta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health TechnolAssess 2009;13:1-207, iii;
2. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction:pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J 2011;32:670-679;
3. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, et al. Recentadvances in cardiac imaging for patients with heart failure. Curr OpinCardiol 2011;26: 132 -143;
4. Shah AM,Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategiesfor heart failure: recent advances in basic science. Lancet 2011;378:704-712;
5. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, et al. Assessmentof the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function inpatients with depressed ejection fraction: an echocardiographic andinvasive haemodynamic study. Eur J Echocardiogr 2011;12:857-864;

6. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation ofhemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure.Circ Cardiovasc Imaging 2011;4:220-227;
7. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspectedheart failure in general practice: an individual patient data metaanalysis.Heart 2011;97:959-963;
8. Georgescu GIM, Arsenescu C. Insuficiența cardiacă în Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore, ed Polirom, 2001;343-374;
9. Ginghină C, Insuficiența cardiacă cronică în Mic tratat de cardiologie, sub red. Ginghină C, Ed. Academiei Române, Bucureşti 2010, 593-608;
10. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomaticheart failure patients and in asymptomatic patients with leftventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. JamColl Cardiol 2008;52:1834-1843;
11. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combinationdiuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlledtrial. Br Heart J 1994;71:146-150;
12. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al. European SocietyofCardiology Heart Failure Association Standards for delivering heartfailure care. Eur JHeart Fail 2011;13:235-241;
13. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM,Hill JA,Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL,Lee KL. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricularreconstruction. N Engl J Med 2009;360:1705-1717;
14. Powell LH, Calvin JE Jr, Richardson D, et al.Self-management counseling in patients with heart failure: the heartfailure adherence and retention randomized behavioral trial. JAMA2010;304:1331-1338;
15. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, et al. Exercisetraining in heart failure: from theory to practice. A consensusdocument of the Heart Failure Association and the European Associationfor Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur JHeart Fail 2011;13:347-357;
16. Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriureticpeptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. Arch InternMed 2010;170:507-514.

BOLILE ARTERELOR

I. DISECȚIA DE AORTĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Disecția de aortă reprezintă separarea straturilor peretelui aortic datorită ruperii intimei şi intrarea sângelui în tunica medie. Apare astfel un fald intimal în interiorul aortei, care poate fi vizualizat prin diferite metode imagistice. Disecția se poate propaga atât proximal cât şi distal.

Prevalența bolii variază între 0,5 şi 2,95/100 000/an, mai crescută în Italia.

Este o boală cu mortalitate ridicată în pofida progreselor tehnicilor de diagnostic şi tratament.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Cele două cauze frecvente sunt reprezentate de ateroscleroză şi boli ale țesutului conjunctiv. Ambele etiologii au ca numitor comun distrucția tunicii medii, dar prin mecanisme diferite.

Ateroscleroza poate produce disecție de aortă printr-un mecanism conjugat cu hipertensiunea arterială.

Bolile țesutului conjunctiv frecvent implicate sunt sindroamele Marfan şi Ehlers-Danlos.

Alte etiologii vizează modificări structurale ale peretelui aortic (hipoplazia arcului aortic, coarctația de aortă, bicuspidia aortică), modificări cromozomiale (sindrom Turner, Noonan), vasculite (Takayasu, arterita cu celule gigante, artrita reumatoidă, aortita sifilitică), toxice (cocaina), traumatismele toracice (cele prin decelerare), cauze iatrogene în timpul cateterizării aortei.

În ordine cronologică, prima clasificare a disecției de aortă îi aparține lui Michael DeBakey (el însuşi supraviețuitorul unei disecții de aortă la vârsta de 97 de ani!). Conform acesteia, avem trei tipuri, tipul I care cuprinde întreaga aortă, tipul II localizat la nivelul aortei ascendente şi tipul III la aorta descendentă. Clasificarea Universității Stanford împarte disecția de aortă în tipul A

proximal (până la emergența arterei subclaviculare stângi) şi tipul B distal, în rest (bazată pe criterii de gravitate şi necesitatea intervenției chirurgicale în urgență) (Fig. 1).

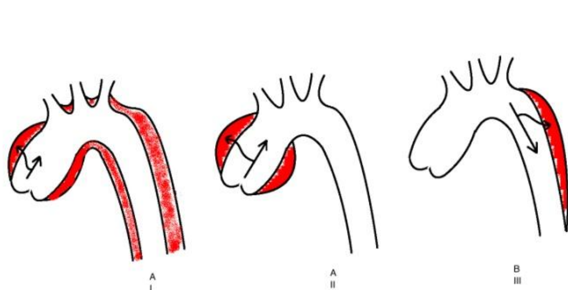


Fig. 1. Clasificările DeBakey şi Stanford. Tipul I si II DeBakey corespund tipului A Stanford (disecție proximală) în timp ce tipul III corespunde cu tipul C (disecție distală).

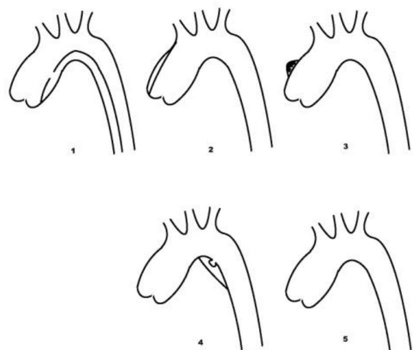


Fig. 2. Clasificarea Svensson.

Ghidurile actuale de diagnostic şi tratament în această boală au adoptat în ultimii ani clasificarea propusă de Svensson în 1999 în 5 clase (Fig. 2).

- Clasa 1 este reprezentată de disecția clasică în care există un lumen adevărat, unul fals şi între ele faldul intimal. În funcție de prezența sau nu a orificiului de intrare putem avea o formă comunicantă sau o formă necomunicantă.
- Clasa 2 este reprezentată de hematomul sau hemoragia intramurală. Se descriu două tipuri. Tipul I este caracterizat de un diametru al aortei normal, sub 3,5 cm, cu perete îngroşat peste 5 mm la care ecocardiograma identifică intramural zone transsonice, dar fără flux. Tipul II apare la persoane cu un proces avansat de ateroscleroză, la care lumenul aortic este dilatat peste 3,5 cm iar peretele este îngroşat peste 15 mm, existând numeroase plăci de aterom. Caracterizează în special aorta descendentă. În ambele forme, modificările se întind pe o distanță medie de 11 mm.
- Clasa 3 este clasa disecției subclinice, pacienții fiind de regulă asimptomatici. Este caracterizată de o ruptură stelată sau liniară a peretelui aortic, acoperită de trombus.

- Clasa 4 este reprezentată de placa ulcerată. Tehnicile actuale (computer tomografie, rezonanță magnetică nucleară, ultrasonografie intravasculară) pot surprinde acest stadiu al evoluției unei plăci de aterom. Ea apare în general la nivelul aortei descendente sau abdominale şi nu se propagă longitudinal.
- Clasa 5 cuprinde disecția de aortă iatrogenă sau traumatică. Ea afectează în majoritatea cazurilor aorta proximal şi apare la nivelul istmului aortic unde ligamentul Botalli o solidarizează de cuşca toracică. Manevrele intervenționale care se pot solda cu disecție de aortă sunt contrapulsația aortică, angioplastia coarctației de aortă, clamparea aortei. Disecția se propagă în general retrograd.

Noua clasificare reprezintă de fapt forme particulare ale vechilor clasificări. Introducerea lor este justificată de posibilitatea trecerii bolii dintr-o clasă în alta (de exemplu, o placă ulcerată poate conduce la hematom şi disecție clasică sau la vindecare cu apariția unei cicatrici pe peretele aortic).

În funcție de debut, disecția de aortă poate fi acută sau cronică (peste 2 săptămâni de evoluție).

PATOGENIE

Peretele aortic este format din 3 tunici. Intima, stratul intern, este subțire şi fragilă. Media este formată în principiu din țesut de colagen interpătruns de elastic dispus în benzi spirale. Acestea conferă aortei elasticitate şi rezistență la rupere. Spre deosebire de arterele mici, în intima aortei țesutul muscular neted şi cel de colagen este slab reprezentat. Stratul extern este reprezentat de adventice, tunică inextensibilă, formată din colagen, la nivelul cărei există o rețea vasculară (*vasa vasorum*) care asigură oxigenul necesar peretelui aortic precum şi fibre nervoase, responsabile de apariția durerii în disecția de aortă.

Aorta se împarte în toracică şi abdominală. Aorta toracică se întinde de la rădăcina aortei până la nivelul celui de al 12-lea spațiu intercostal. Este divizată în rădăcina aortei, formată din valva aortică, sinusul Valsalva divizat în sinusul coronar drept, stâng (locurile de emergență ale arterelor coronare) şi sinusul noncoronar şi se termină cu joncțiunea sino-tubulară. Urmează aorta ascendentă, având inițial un traiect intrapericardic (ce explică posibilitatea asocierii tamponadei pericardice în disecțiile proximale) şi unul extrapericardic în mediastinul mijlociu. Urmează porțiunea orizontală a crosei aortice, de unde se

desprind trunchiul brahiocefalic (ce se divide în artera carotidă comună dreaptă şi artera subclaviculară dreaptă), artera carotidă comună stangă şi artera subclaviculară stangă). Segmentul orizontal se termină la nivelul istmului aortic unde pot exista boli precum persistența de canal arterial, coarctația de aortă. Istmul aortic reprezintă punctul de fixare al aortei de cuşca toracică, aici localizându-se disecția de aortă traumatică în traumatismele prin decelerare. Tot aici este locul de predilecție al disecției de aortă iatrogenă din timpul cateterismului cardiac (leziunea de jet formează plăci de aterom la nivelul intimei ce pot fi dislocate de cateterele introduse în aortă).

Aorta descendentă se continuă în abdomen cu aorta abdominală din care iau naştere arterele abdominale şi care se bifurcă în dreptul celei de a 4-a vertebre lombare în arterele iliace.

O dată cu creşterea în vârstă apar scăderea elasticității aortei si plăci de aterom ce înlocuiesc intima. Prin acest proces, dar şi prin majoritatea celorlalți factori citați anterior, se modifică structura mediei, în sensul fragmentării fibrelor de elastină cu creşterea cantității de colagen şi afectarea *vasa vasorum* cu scăderea fluxului sanguin la acest nivel.

Scăderea elasticității aortei scade energia cinetică înmagazinată în timpul sistolei, ceea ce se reflectă într-o presiune diastolică scăzută. În plus, creşte viteza undei pulsului, iar unda reflectată nu mai apare în diastolă ci tot în sistolă, contribuind la creşterea tensiunii arteriale sistolice. În acest fel, o dată cu avansarea proceselor de ateroscleroză, vom avea valori tot mai crescute ale tensiunii sistolice şi valori tot mai scăzute ale tensiunii diastolice. Consecința este reprezentată de un şoc crescut pe peretele aortic la fiecare ciclu cardiac ("lovitura de ciocan"). Aceasta duce în timp la distrugerea structurii normale a tunicii medii, compresată regulat pe o adventice inextensibilă, cu acumularea de sânge în interiorul ei din *vasa vasorum*, formându-se hematoame intramurale. Următoarea etapă este reprezentată de fragmentarea intimei la nivelul unei plăci de aterom, tot sub influența şocului sistolic. În acest fel, apare o comunicare între lumenul aortic şi hematomul intramural, cu dislocarea intimei (poarta de intrare). Presiunea sângelui ce pătrunde în interiorul peretelui este mare, ducând la propagarea disecției atât proximal cât şi distal pe un traiect mai lung sau mai scurt în funcție şi de starea peretelui aortic. La pacienții aterosclerotici, ajungerea disecției la o altă placă de aterom poate conduce la crearea unei noi breşe la nivelul intimei, sângele ajungând din nou în lumenul aortic (poarta de ieşire). În acest fel, boala poate fi autolimitată. În cazul pacienților tineri, disecția poate

continua până la emergența unei alte artere, sau se poate continua pe aceasta, până la nivelul organului vascularizat (creier, rinichi etc) ducând la necroză.

Apar astfel două lumene, lumenul adevărat şi cel fals între care există faldul intimal.

Evoluția poate fi şi prin ruptura adventicei, cu extravazarea sângelui în pericard şi tamponadă pericardică, sau în mediastin (în cazul aortei ascendente). Astfel de situații conduc în general la deces.

În disecția de aortă proximală poate apărea insuficiența aortică prin 3 mecanisme: migrarea faldului intimal în ventriculul stâng cu blocarea uneia sau a mai multor cuspe aortice, disecția inelului aortic sau lărgirea sinusului Valsalva cu tracționarea cuspelor în exterior.

Infarctul de miocard, accidentul vascular cerebral sau necroza altor organe pot apărea fie datorită progresiei pe arterele ce le vascularizează sau prin astuparea ostiumului arterial prin faldul de disecție.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Simptomul dominant este durerea. Poate apărea izolat sau să însoțească o sincopă, un accident vascular cerebral, instalarea semnelor de insuficiență cardiacă acută.

Intensitatea durerii este mare iar sediul este în general restrosternal sau interscapulovertebral. Este descrisă ca ascuțită, cu maximul de intensitate chiar de la debut, spre deosebire de durerea din infarctul de miocard care creşte progresiv în intensitate.

Tensiunea arterială poate fi normală, crescută sau scăzută.

Poate apărea un suflu sistolic la baza cordului sau suflu diastolic de insuficiență aortică acută. Uneori, infarctul de miocard poate complica o disecție de aortă ascendentă.

În funcție de localizare poate apărea un deficit de puls şi o tensiune arterială diferită la cele două brațe. De asemenea, poate apărea ischemie acută la nivelul membrelor inferioare.

Sincopa poate apărea atât în cadrul unui accident vascular cerebral dar şi ca urmare a instalării tamponadei pericardice.

Alte manifestări neurologice includ accidentul vascular cerebral cu afazie sau hemipareză, vertij, neuropatie periferică ischemică, parapareză ischemică, sindrom Horner, paralizia corzii vocale.

În cazul extravazării sângelui în alte organe poate apărea sindrom de venă cavă superioară, hemoptizie, hematemeză, pleurezie. Disecția de aortă abdominală poate genera infarct entero-mezenteric, infarct renal.

Portretul robot al pacientului cu disecție de aortă este bărbatul de 60 de ani, hipertensiv, care consultă pentru durere toracică anterioară instalată brusc. O electrocardiogramă normală în această situație trebuie să ridice şi mai mult suspiciunea bolii.

b. Explorări paraclinice

Toate explorările în disecția de aortă urmăresc identificarea faldului intimal, clasificarea şi extensia disecției, diferențierea lumenului adevărat de cel fals, prezența sau nu a unei comunicări între cele două lumene, afectarea ramurilor colaterale (artere coronare, carotide etc), prezența şi gradul insuficienței aortice, prezența extravazării sângelui (pericardic, mediastinal, abdominal).

Ecocardiograma poate fi utilizată în urgență, având o sensibilitate şi specificitate crescute (Fig 3). Pe lângă forma clasică de disecție, poate identifica şi prezența hematoamelor intramurale, a plăcilor ulcerate şi a leziunilor traumatice. De asemenea, identifică şi cuantifică insuficiența aortică asociată. Principalul dezavantaj este reprezentat de pacienții cu ecogenitate scăzută, rezultatele în această situație putând fi ameliorate de utilizarea ecografiei transesofagiene. De asemenea, are o valoare limitată în stabilirea extinderii disecției.



A. B.

Fig. 3 Examenul ecocardiografic: **A.** Imagine de ecografie transesofagiană bidimensională. Se constată fald de disecție proximală, imediat deasupra valvei aortice; **B.** Imagine de ecografie transesofagiană Doppler color cu evidențierea orificiului de intrare.

Diagnosticul pozitiv îl reprezintă identificarea celor două lumene separate de faldul intimal. Acest lucru însă nu este întotdeuna uşor: lumenul adevărat este în general mai mic, cu viteza fluxului mai mare, lumenul fals se trombozează mai uşor.

Forma comunicantă poate fi deosebită de forma necomunicantă în principal prin prezența sau nu a unui flux sanguin în lumenul fals.

c. Metode imagistice

Examenul computer tomografic este la ora actuală cea mai utilizată metodă pentru diagnosticul disecției de aortă, având avantajul față de ecocardiografie că oferă informații despre extensia procesului atât la niveul aortei cât şi pe arterele emergente. Criteriul de diagnostic pozitiv este reprezentat de prezența faldului intimal în lumenul aortic (structură lineară, de densitate scăzută, ce separă lumenul adevărat de cel fals.) Nu oferă informații despre prezența insuficienței aortice asociate, nu identifică orificiul de intrare/ieşire, nu identifică disecția de aortă clasa 3.

Arteriografia la ora actuală îşi păstrează importanța în diagnosticul disecției de aortă fie în situația cazurilor controversate fie la pacienții la care se are în vedere un tratament intervențional. Avantajele sunt multiple, identifică precis punctul de intrare, extinderea pe ramurile colaterale, mecanismul şi gradul insuficienței aortice, permite efectuarea concomitentă a coronarografiei. Nu reuşeşte însă să diagnosticheze disecțiile necomunicante, hematoamele intramurale sau plăcile de aterom ulcerate. Poate da rezultate fals-negative atunci când cele două lumene se opacifiază simultan.

Examenul prin rezonanță magnetică nucleară, în special angio-RMN, este rezervat în special disecțiilor cronice, datorită timpului prea lung de achiziționare a imaginilor pentru a putea fi utilizată în urgență. Ca avantaje, evidențiază cu precizie orificiul de intrare şi ieşire, extinderea pe ramurile colaterale, inclusiv coronare, prezența insuficienței aortice şi a lichidului pericardic.

Ultrasonografia intravasculară poate identifica plăcile de aterom ulcerate, fiind recomandată atunci când arteriografia este normală.

Radiografia toracică are un loc limitat la ora actuală în diagnosticul disecției de aortă. Se descrie totuşi semnul DeBakey, reprezentat de creşterea distanței dintre intima calcificată şi conturul aortei peste 15 mm la niveul butonului aortic.

d. Sinteza diagnosticului

Diagnosticul pozitiv în disecția de aortă este reprezentat de idenficarea prin oricare dintre metodele discutate anterior a faldului intimal.

Principalul diagnostic diferențial trebuie făcut cu infarctul de miocard, cu atât mai mult cu cât există situații în care cele două afecțiuni coexistă. Un diagnostic corect poate salva viața pacientului, evitând, de exemplu, un tratament trombolitic fatal în această situație. O durere toracică intensă cu electrocardiogramă normală poate conduce la diagnosticul de disecție de aortă, mai ales dacă se asociază cu dilatarea aortei ascendente. De asemenea, un infarct de miocard acut la care ecocardiografia identifică o dilatare de aortă (cu sau fără fald intimal) trebuie să ridice suspiciunea asocierii celor două maladii.

Insuficiența aortică cronică poate mima o disecție de aortă, cu atât mai mult cu cât ea conduce la dilatarea aortei ascendente şi se poate însoți de angină funcțională prin scăderea presiunii diastolice. Din acest motiv, ținând cont de gravitatea diferită a celor două boli, în cazul unui pacient cu durere toracică anterioară şi insuficiență aortică, trebuie în primul rând exclusă disecția de aortă prin metodele imagistice prezentate.

Anevrismul de aortă se însoțeşte şi el de dilatarea aortei. Din punct de vedere morfopatologic, în cazul anevrismului asistăm la o solidarizare a tunicilor şi nu la depărtarea lor aşa cum este cazul disecției. Diferențierea poate fi dificilă, se bazează pe prezența sau absența faldului intimal. Evoluția anevrismului de aortă poate fi spre extavazare în organele vecine ca şi în cazul disecției.

În stabilirea etiologiei unei pericardite cu tampondă trebuie exclusă disecția de aortă, puncția pericardică în această situație fiind contraindicată sau efectuată doar cu un sistem special de recirculare a sângelui.

Embolia pulmonară poate mima şi ea disecție de aortă prin durere şi hipotensiune arterială.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

Datorită gravității bolii, doar un diagnostic şi un tratament chirurgical rapid pot salva viața pacientului.

b. Farmacologică

Tratamentul medicamentos este rezervat disecțiilor necomplicate de aortă descendentă, în rest toți pacienții trebuie să ajungă cât mai repede în sala de operații.

Odată suspicionată boala, pacienții trebuie transferați în unitatea de terapie intensivă. Primul gest îl constituie prinderea unei linii venoase care să permită administrarea de lichide în cantitate mare în caz de degradare hemodinamică. Restul medicației va fi administrată pe o altă linie venoasă. Monitorizarea pacientului trebuie să implice verificarea tensiunii arteriale la ambele brațe, datorită posibilității obstrucției unei artere subclaviculare prin faldul intimal, cu generarea unei false hipotensiuni arteriale. De asemenea, dacă disecția implică trunchiul brahio-cefalic (situație rară), perfuzia va fi administrată la brațul stâng.

Până la primirea datelor imagistice este necesară calmarea durerii (cu sulfat de morfină) şi scăderea tensiunii arteriale la 100 – 120 mmHg. Medicamentele de elecție sunt betablocantele datorită acțiunii lor combinate de scădere a forței de ejecție a ventriculului stâng care contribuie la propagarea disecției. În general, se preferă betablocante cu durată scurtă de acțiune administrate intravenos: esmolol doză de încărcare 0,2 – 0,5 mg/kc în 2 – 5 min urmată de perfuzie continuă 0,1 – 0,2 mg/kc/min; propranolol – doza de 0,05 – 0,15 mg/kc bolus repetat la 4 – 6 ore; metoprolol 5 – 15 mg bolus repetat la 4 – 6 ore.
În cazul contraindicațiilor la medicația betablocantă, se pot utiliza pentru scăderea tensiunii arteriale anticalcice: verapamil, diltiazem, nifedipină deşi eficiența lor în disecția de aortă nu a fost demonstrată până în prezent prin studii clinice.

Dacă nu se reuşeşte controlul valorilor tensionale doar cu betablocante, se pot asocia vasodilatatoare de tipul nitroprusiat de sodiu cu o doză inițială de 0,25 microg/kc/min titrată în continuare pentru o tensiune sistolică între 100 şi 120 mmHg. Vasodilatatoarele cresc forța de contracție a ventriculului stâng, deci trebuie utilizate doar în asociere cu betablocantele. În condițiile apariției oliguriei sau a simptomelor neurologice, se acceptă valori mai mari ale tensiunii arteriale.

La pacienții cu tensiune arterială normală sau scăzută trebuie exclusă tamponada pericardică sau hemotoraxul. În cazuri de instabilitate hemodinamică gravă pacientul trebuie intubat iar singura manevră diagnostică rămâne ecografia transesofagiană. În caz de tamponadă pericardică pacientul trebuie trimis direct către chirurgie, pericardiocenteza fiind contraindicată.

c. Intervențională

Studiile efectuate arată o mortalitate mare la pacienții operați pentru disecție distală complicată cu ischemie de organ (renală, mezenterică etc). Din acest motiv s-au imaginat tehnici de cardiologie intervențională cu rezultate superioare chirurgiei clasice. Ele cuprind implantarea unei endoproteze cu scopul de a obtura orificiul de intrare şi a preveni dilatația ulterioară a aortei.

În condițiile prinderii ramurilor periferice, se pot efectua tehnici de fenestrare sau implantarea de graft-stenturi.

d. Chirurgicală

În disecția de aortă proximală scopurile chirurgiei sunt de a preveni ruptura aortei, apariția tamponadei pericardice, tratarea insuficienței aortice şi prevenirea apariției infarctului de miocard. Pentru disecția de aortă distală, scopul este prevenirea rupturii acesteia.

Metodele chirurgicale sunt variate.

În situația în care aorta ascendentă nu este dilatată şi valva aortică este normală, se preferă doar implantarea unui tub de dacron prins la nivelul joncțiunii sino-tubulare. În cazul în care valva aortică este afectată fie congenital (bicuspidie aortică) fie odată cu disecția, ea va fi fie reconstruită (dacă se pretează la aşa ceva) fie înlocuită cu o proteză. Dacă aorta ascendentă este dilatată (de exemplu în sindromul Marfan) atunci se recomandă implantarea unei proteze unice formată din valva aortică şi un graft tubular ce va înlocui aorta ascendentă (operația Bental – De Bono) cu reimplantarea arterelor coronare prin diferite metode.

Capătul distal al protezei se implantează fie în țesut sănătos (disecții limitate) fie la joncțiunea aortei ascendente cu porțiunea orizontală.

Uneori se pot utiliza adezivi de tipul GRF (gelatin-resorcinol-formaldehidă) pentru stabilizarea peretelui aortic.

Xenogrefele, alogrefele sau autogrefele sunt recomandate pacienților în vârstă, datorită riscului crescut de degenerescență şi necesitatea reintervenției chirurgicale.

În cazul disecțiilor distale, intervenția chirurgicală este indicată doar la cazurile complicate: persistența durerii, extinderea disecției, hematom periaortic, hematom mediastinal.

PROGNOSTIC

Mortalitatea în absența tratamentului variază între 50 şi 68% (1,4 %/oră), iar supraviețuirea la 1 an este de 2%. Prognostic mai bun au disecțiile necomunicante şi disecțiile distale.

Vindecarea spontană, deşi rară, este posibilă. Poate apărea fie prin refacerea peretelui aortic cu îngroşarea lui, fie prin trombozarea lumenului fals. Tehnicile actuale de tratament chirurgical nu contribuie la favorizarea trombozării lumenului fals, lăsând orificiul de intrare deschis.

În cazul pacienților cu sindrom Marfan, se recomandă intervenția chirurgicală la un diametru al aortei peste 50 – 55 mm, ținându-se cont şi de vârsta pacientului.

Eforturile fizice sunt contraindicate iar tensiunea arterială trebuie scăzută sub 130 mmHg prin utilizarea betablocantelor. Urmărirea pacienților trebuie făcută ecocardiografic anual.

După un episod de disecție aortică, pacienții trebuie recontrolați la 1, 3, 6 şi 12 luni, ulterior anual, urmărindu-se semnele de dilatare a aortei, formarea de anevrisme, dezinserții ale suturilor, ischemia de organ. Metoda imagistică recomandată este rezonanța magnetică nucleară (neinvazivă, fără utilizarea de agenți nefrotoxici). În absența ei se pot utiliza ecografia transesofagiană sau examenul computer-tomografic.

Valorile tensionale trebuie menținute sub 135/80 mmHg prin utilizarea betablocantelor, singure sau asociate cu alte antihipertensive.

MESAJE FINALE

- Disecția de aortă reprezintă o urgență maximă de diagnostic şi tratament.
- Elementul cheie îl reprezintă durerea toracică la care s-a exclus infarctul miocardic acut.
- Metodele imagistice de elecție sunt ecografia transesofagiană şi examenul computer-tomografic.
- Ajungerea cât mai rapidă după diagnostic în sala de operație poate fi salvatoare pentru pacient.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Svensson LG, Labib SB, Eisenhauser AC, Butterfly JR. Intimal tear without haematoma. *Circulation* 1999; 99: 1331–6.
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu281
3. 2010 ACCF/AHA/ AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation* 2010;121:1544–79.
4. Mancini MC. Aortic Dissection. http://emedicine.medscape.com/article/2062452.

II. ISCHEMIA ARTERIALĂ PERIFERICĂ ACUTĂ ŞI CRONICĂ

SINDROMUL DE ISCHEMIE (OCLUZIE) ARTERIALĂ ACUTĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Ischemia arterială acută (IAA) este o urgență medico-chirurgicală deoarece are evoluție clinică rapidă, potențial crescut de ireversibilitate şi este însoțită de un procent semnificativ de morbiditate (40%) şi mortalitate (20%).

IAA poate fi prima manifestare la un pacient anterior asimptomatic cu sau fără leziuni ATS, *sau*, este un eveniment acut la un pacient cu istoric de claudicație sau cu diagnostic anterior de BAP.

DEFINIȚIE, ETIOPATOGENIE, CLASIFICARE

IAA reprezintă întreruperea rapidă sau bruscă a perfuziei arteriale, care amenință viabilitatea tisulară.

Cauzele principale de IAA sunt embolia şi ocluzia trombotică.

1. *Emboliile* au origine cardiacă în 80-90% din cazuri sau extracardiacă (5-10%). Există un procent de 5-10% de embolii fără cauză cunoscută (criptogenetice). Embolizarea se produce cel mai frecvent la nivelul bifurcațiilor, pe artera femurală comună (35-50%) urmată de artera poplitee. Sursele de embolie cardiacă sunt: fibrilația atrială (cel mai frecvent), valvulopatii mitrale complicate cu tromboze atriale/fibrilație atrială, insuficiența cardiacă globală, proteze valvulare, endocardita infecțioasă, tumori cardiace (frecvent mixom), infarct miocardic anterior cu tromb intracavitar sau anevrism de VS. Sursele de embolie extracardiacă sunt: anevrisme arteriale (aortic sau pe artere periferice) complicate cu tromboză, plăci de aterom, sistemul venos profund (embolii paradoxale).
2. *Ocluzia trombotică*se produce pe vas nativ cu leziuni ATS sau cu anevrism arterial,pe grafturi sau în stări de hipercoagulabilitate (trombofilie, sindrom antifosfolipidic, neoplazii).
3. *Alte cauze* sunt cele nonATS: disecția arterială/de aortă, traumatisme, compresiuni extrinseci, sindromul de compartimentare, vasospasm prelungit, complicații iatrogene.

Severitatea şi evoluția depind de:

- etiologie: embolia produce ocluzie bruscă, severă, deoarece apare pe un pat arterial normal sau cu leziuni minime ATS, fără circulație colaterală. Dimpotrivă, ocluzia trombotică intervine la pacienți cu istoric de BAP, care dezvoltă circulație colaterală în funcție de vechimea leziunii.
- sediul ocluziei: cu cât IAA este mai sus situată cu atât este mai prost tolerată, deoarece este scos din circulație un teritoriu arterial mai extins;
- extensia ocluziei trombotice în aval;
- circulația colaterală – este factorul crucial. O circulație eficientă dezvoltată anterior poate suplini parțial perfuzia locală în caz de IAA.

Factorii secundari implicați sunt fragmentarea sau liza spontană a cheagului, spasmul arterial, statusul cardiovascular anterior (important pentru nivelul optim al perfuziei tisulare).

Consecința directă a emboliei sau trombozei este ischemia locală cu trecerea de la metabolismul aerob la cel anaerob. Ischemia ireversibilă apare cel mai rapid în nervi şi muşchi (6-8 ore), mult mai tardiv în tegument, dependent de metabolismul celularpropriu fiecărui tip de țesut. Local ischemia prelungită poate compromite restabilirea fluxului sanguin după revascularizare (fenomen "no-reflow"). De asemenea se produce suferință locală venoasă care favorizează tromboza profundă, cu risc de embolie pulmonară. Din cauza ischemieimusculareeste eliberată în circulație mioglobină, care precipită în tubii renali şi poate induce insuficiență renală acută. Starea de anaerobioză înseamnă producere de radicali liberi de oxigen, hiperkaliemie, acidoză, cu consecințe fatale asupra organelor vitale (tulburări grave de ritm, ischemie miocardică, depresie cardio-respiratorie, comă) şi favorizarea ischemiei de organ.

În funcție de severitate şi evoluție IAA se clasifică în:

1. reversibilă;
2. ireversibilă (depăşită).

DIAGNOSTIC

a. Clinic

1. Diagnosticul pozitiv se bazează pe "*tabloul celor 6 P*":

- durere intensă, persistentă (pain);
- absența pulsului (pulseless);
- paloarea tegumentului (palor);
- tegumente extrem de reci (perishing cold);

- parestezii (paraesthesia);
- impotență funcțională (paresis/paralysis).

Semnele clinice apar întotdeauna sub nivelul obstrucției. Două elemente sunt esențiale pentru diagnosticul clinic: absența pulsului şi debutul brusc urmat de evoluție rapid progresivă.

Semnele cele mai precoce de ischemie ireversibilă sunt pierderea sensibilității vibratorii şi tulburările de motilitate a halucelui.

IAA depăşită este definită clinic de: dispariția sensibilității tactile (anestezie), impotență funcțională completă (paralizie, rigor), modificări cutanate – tegumente marmorate, cu pete eritro-cianotice, delimitarea cianozei cu aspect ″în şosetă″. IAA depăşită este o urgență chirurgicală.

2. Diagnosticul etiologic este important pentru diferențierea emboliei de ocluzia trombotică (Tabel II). Prezentarea precoce (ore) a pacientului cu IAA este înalt sugestivă pentru mecanismul embolic sau cauza traumatică.

Tabelul II. Elemente de diferențiere între embolie şi ocluzia trombotică

Caractere	Embolie	Tromboză
Evoluție	Minute-ore	Ore-zile
Sursa emboliei	+	–
Istoric BAP/afectare ATS/ factori risc	–	+
Embolii în alte teritorii	+/–	–
Puls controlateral	+	–
Tip obstrucție	Completă	Parțială (frecvent)

3. Diagnosticul de severitate se bazează pe încadrarea simptomelor şi semnelor într-o categorie clinică Rutherford (Tabel III).

Tabelul III. Categorii clinice Rutherford de IAA

Categorie-grad	Prognostic	Modificări senzoriale	Modificări motorii	Semnal Doppler arterial/venos
Viabil - I	Nu este amenințat imediat	–	–	Audibil/Audibil
Amenințat potențial - II A	Salvabil cu tratament prompt	–/ + Parestezii minime	–	Inaudibil/Audibil
Amenințat vital - II B	Salvabil prin revascularizare imediată	Parestezii Durere repaus	Pareză uşoa-ră/ moderată	Inaudibil/Audibil
Ireversibil - III	Pierdere definitivă de țesut	Anestezie profundă	Paralizie profundă (Rigor)	Inaudibil/Inaudibil

b. Explorări paraclinice

- inventar rapid al factorilor de risc, minim bilanț cardiovascular (ecg, ecocardiografie), teste de coagulare, funcție renală;
- aprecierea viabilității prin evaluarea semnalului arterial şi venos cu ajutorul sondei Doppler utilizată pentrudeterminarea IGB;
- metode imagistice care se aleg în funcție de categoria/gradul Rutherford:
  - gradul I – se aplică metodologia diagnostică din BAP cronică;
  - gradul II – imagistica este o urgență şi se preferă *angiografia* deoarece poate dirija şi proceduri endovasculare specifice. Ultrasonografia duplex asistată color este utilă în caz de contraindicații pentru angiografie.
  - gradul III nu necesită de obicei explorare imagistică.

Notă! Dacă etiologia embolică este certă, explorarea imagistică se face de obicei după embolectomie pentru vizualizarea unei eventuale leziuni restante ATS.

c. Sinteza diagnosticului

1. Diagnostic clinic: tabloul celor 6 P + durata simptomelor < 14 zile.

2. Diagnostic etiologic – este importantă diferențierea emboliei de ocluzia trombotică.

3. Diagnostic diferențial –excluderea cauzelor care mimează IAA (phlegmatia caerulea dolens, neuropatia acută de compresiune etc) şi a cauzelor non-ATS.

4. Diagnostic de severitate – încadrarea într-o categorie Rutherford.

5. Diagnostic paraclinic – aprecierea viabilității + imagistică urgență în caz de membru viabil.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul este o urgență în stadiile II şi III. Atitudinea terapeutică trebuie dirijată în funcție de categoriile clinice Rutherford.

Măsurile urgente în prespital sunt:

- calmarea durerii (frecvent sunt necesare opiacee), asigurarea poziției declive a membrului afectat şi a temperaturii optime;
- *anticoagularea cu heparină nefracționată – gestul terapeutic esențial*în absența contraindicațiilor (disecție, traumatism, contraindicații comune ale anticoagulării);
- *dirijarea urgentă* a pacientului în funcție de categoria clinică Rutherford:
  1. I şi IIA – secție de cardiologie pentru angiografie ± proceduri endovasculare;
  2. IIB – chirurgie vascularăpentru decizia de trombembolectomie în urgență şi revascularizare chirurgicală; chirurgul vascular poate solicitaîn funcție de pacient angiografie în urgență;
  3. III – chirurgie generală pentru amputație, care este singurul gest salvator.

***Măsuri de tratament în spital*:**

- se continuă/se inițiază anticoagulare cu heparină nefracționată (bolus 5000 UI, apoi 1000-1300UI/oră în perfuzie continuă i.v. şi doze ajustate în funcție de aPTT);
- măsuri specifice în funcție de gradul Rutherford:
  - gradul I se abordează ca şi BAP cronică;
  - gradul II – angiografie în urgență + tratament tromboablativ:
    - IIA: tehnici percutane ca tromboliza intraaterială pe cateter, trombectomie mecanică (optim în combinație), tromboaspirație ± tromboliză;

Tromboliza pe cale generală nu are beneficii. Tromboliza intraarterială este tehnica endovasculară clasică (Fig. 5). În mod optim eliberarea de trombolitic se face pe cateter plasat la nivelul trombusului. O altă posibilitate este tromboliza intraarterială dirijată de flux.Durata trombolizei este 24-48ore, în funcție de rezultatul apreciat angiografic. Beneficiul este maxim dacă tromboliza se instituie cât mai precoce. Rezultatele sunt superioare în leziunile

infrainghinale pe vas nativ şi pe grefoane venoase. Nu există un trombolitic ideal, schemele sunt standardizate, adaptate în funcție de preparat (de ex. Reteplase 1UI/oră + heparină i.v. 500 UI/oră). Tromboliza este urmată de APTL şi stentare/chirurgie deschisă în funcție de tipul de leziune restantă documentată angiografic.

- IIB: trombectomie şi revascularizare chirurgicală. În cazul etiologiei embolice se practică embolectomie cu sonda Fogarty, optim în primele 6 ore de la debut. Tromboliza locală este posibilă în caz de contraindicații/risc crescut chirurgical.

Dacă membrul este viabil dar revascularizarea nu este posibilă (absența patului distal), singura opțiune este stabilizarea ischemiei cu tratament medical (anticoagulare, prostanoizi).

- gradul III: amputație.

Notă! Tendința actuală este de utilizare cât mai extinsă a procedurilor endovasculare urmate sau nu de revascularizare chirurgicală.

Măsuri de tratament după revascularizare:

- anticoagulare cu antivitamine K şi durată în funcție de cauza IAA şi afecțiunile asociate. Anticoagularea pentru o cauză corectabilă durează cel puțin 3-6 luni. În cazul IAA embolice, anticoagularea este indicată pe termen lung sau toată viața în funcție de pacient.
- corecția cauzei de IAA prin măsuri specifice;
- aplicarea planului de tratament al ischemiei cronice în caz de leziuni ATS preexistente;
- controlul factorilor de risc cardiovascular asociați.

Gesturi interzise:

- nu se aplică niciodată căldură locală (risc de arsură din cauza tulburărilor de sensibilitate);
- nu se menține extremitatea afectată în poziție ridicată;
- nu se utilizează pentru graftare venele segmentului afectat (pot fi lezate din cauza ischemiei locale).

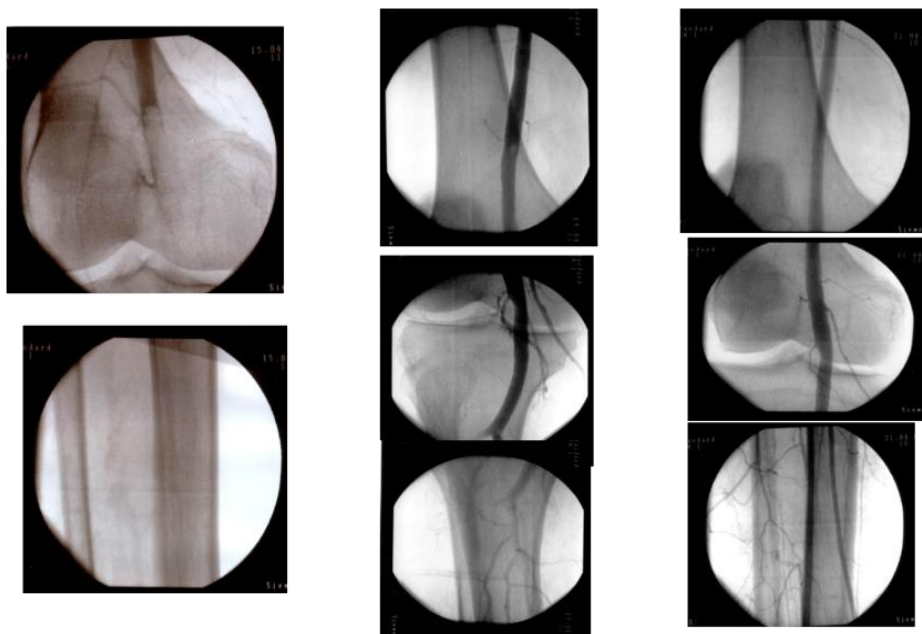


Fig.6. Aspect de embolie pe arterapoplitee cu absența completă a circulației distale. La 24 ore de tromboliză locală cu Reteplase (imagine centru) se obține repermeabilizarea arterei poplitee şi a originii trunchiurilor gambiere. La 48 de ore (imagine dreapta) circulația distală este restabilită, se observă deschiderea circulației colaterale (colecție Clinica de Cardiologie)

PROGNOSTIC

Evoluția este rapid progresivă, dependentă în principal de cauză şi de starea circulației colaterale. Intervalul de timp între momentul debutului şi diagnostic este decisiv pentru prognosticul funcțional. Riscul de pierdere a membrului inferior depinde de severitatea IAA şi de timpul până la revascularizare. Evoluția naturală este spre gangrenă, complicații sistemice (sepsis, insuficiență multiplă de organ), deces. Prognosticul este rezervat pentru că de obicei sunt asociate afecțiuni cardiovasculare. Supraviețuirea la 5 ani nu depăşeşte 45%.

MESAJE FINALE

- Fumatul, diabetul zaharat şi vârsta sunt principalii factori de risc pentru BAP.
- Diagnosticul BAP este facil dacă se practică sistematic palparea pulsurilor arteriale.

- Pacientul cu BAP este un pacient vulnerabil, cu risc crescut de evenimentele cardiovasculare majore.De aceea este obligatoriu inventarul complet al afectării ATS în alte teritorii arteriale.
- Claudicația intermitentă este angina stabilă, ischemia acută este infarctul membrului inferior.
- IAA este o urgență medico-chirurgicală care necesită recunoaştere precoce şi implicare multidisciplinară.

ISCHEMIA PERIFERICĂ CRONICĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Sindromul de ischemie periferică se referă la afectarea de orice etiologie a ramurilor non-coronariene ale aortei (artere carotide, vertebrale, renale, mezenterice, arterele membrelor). Termenul recomandat actual de ghiduri este de *boală arterială periferică* (cu specificarea localizării). Afectarea axului arterial al membrului inferior, la care se va face referire în continuare, defineşte *boală arterială periferică a membrelor inferioare* (BAP).

Termenul de BAP este sinonim cu termeni anterior folosiți ca boală arterială ocluzivă, arteriopatie obliterantă, arteriosclerosis obliterans, deoarece caracterizează afectarea arterială aterosclerotică, de departe cea mai frecventă cauză.

Din punct de vedere epidemiologic, prevalența bolii este greu de stabilit, deoarece include şi un stadiu asimptomatic. Prevalența claudicației intermitente, simptomul caracteristic al afecțiunii, este redusă sub 50 de ani (~ 3%), dar creşte exponențial cu vârsta (între 4-19,8%) sau la pacienți cu factori de risc (până la 29%). 10-50% dintre pacienții simptomatici nu consultă un medic, doar 25% din cei diagnosticați urmează tratament adecvat. Stadiile mai avansate au incidență redusă, de 500-1000 cazuri noi/an la 1 milion de locuitori.

DEFINIȚIE, ETIOPATOGENIE, CLASIFICARE

BAP este afecțiunea caracterizată prin îngustarea progresivă a lumenului vascular şi consecutiv a fluxului sanguin la nivelul arterelor membrelor inferioare.

Substratul etiopatogenic este în > 90% din cazuri ateroscleroza (ATS).Alte cauze sunt: degenerativă (formare de megaartere, anevrisme, inclusiv de aortă abdominală), displazia fibromusculară, vasculita (prototipul

trombangeita obliterantă), afectarea protrombotică (anomalii de coagulare, sindrom antifosfolipidic) sau trombo-embolică (embolii cu sursă arterială: anevrisme trombozate, embolii cu cristale de colesterol numite ateroembolii).
Formarea plăcii de aterom este consecința injuriei endoteliale cauzată de factorii de risc cardiovascular. Pentru BAP, cei mai importanți factori de risc sunt fumatul, diabetul zaharat, dislipidemia, vârsta, în mai mică măsură hipertensiunea arterială.

Caracteristicile plăcii de aterom în BAP sunt:

- localizarea predominantăpe arterele mari, frecvent la bifurcații; localizările de elecție sunt arterele femurale şi poplitee (80-90%);
- modul de evoluție. Evoluția necomplicată duce la formarea progresivă de stenoze şi în final obliterarea lumenului (ocluzie cronică). Evoluția complicată (aterotromboză) se produce de obicei prin ruptură şi formare de trombi şi determină creşterea bruscă în dimensiuni a plăcii. Consecința este obstrucția completă arterială (ocluzie trombotică)± embolizare.

În funcție de evoluția plăcii de aterom BAP se clasifică în:

- cronică (ocluzivă);
- acută (ischemia arterială acută).

În BAP cronică, pentru compensarea deficitului de flux sanguin, circulația arterială periferică suferă un proces de remodelarecaracterizat prin dilatație localăa arterei afectate (remodelare pozitivă). În mod caracteristic în BAP se formează vase capilare noi (angiogeneza) şi apare proliferare rapidă a vaselor colaterale (arteriogeneza). Când procesul de remodelare este depăşit apare stenoza critică (reducere ≥ 50-70% a lumenului arterial). Consecința este adaptarea necorespunzătoare a fluxului sanguin la efort şi scăderea presiunii de perfuzie în aval. Dacă există mai multe stenoze efectul se sumează. În masa musculară tributară teritoriului arterial afectat scade aportul sanguin, creşte necesarul de O_2, inițial la efort, ulterior în repaus. Manifestarea clinică la efort este crampa musculară (claudicația intermitentă). Revenirea la repaus corectează datoria de oxigen şi claudicația dispare. Scăderea progresivă a presiunii de perfuzie tisulară determină apariția durerii de repaus şi a tulburărilor trofice.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Anamneza trebuie dirijată către depistarea factorilor de risc, a altor afecțiuni cardiovasculare cu etiologie ATS (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral etc),încadrarea corectă a acuzelor subiective. Se recomandă utilizarea de chestionare validate (ex. chestionarul Edinburgh), deoarece BAP poate fi asimptomatică sau se manifestă atipic lungi perioade de timp.

Tabloul clinic este standardizat pe baza a două clasificări (Tabel I).

Tabelul I. Clasificarea clinică a BAP. În clasificarea Rutherford, severitatea claudicației este apreciată obiectiv în funcție de testul de efort la covor rulant (durata de mers fără simptome: >/< 5 minute) şi TA la gleznă după efort (valoare critică < 50 mmHg).

Clasificarea Fontaine		**Clasificarea Rutherford**		
Stadiul	Simptome	Gradul	Categoria	Simptome
I	Asimptomatic	0	0	Asimptomatic
II	Claudicație intermitentă	I	1	Claudicație uşoară
A	> 200m	I	2	Claudicație moderată
B	< 200 m	I	3	Claudicație severă
III	Durere de repaus	II	4	Durere de repaus
	Tulburări trofice	III	5	Tulburări trofice limitate (ulcer, gangrenă focală)
IV	(ulcerații, gangrenă, necroză)	III	6	Tulburări trofice extinse (deasupra metatarsului)

Claudicația intermitentă este simptomul caracteristic şi se manifestă prin durere sub formă de crampă musculară care apare la efort şi dispare în repaus după aproximativ 10 minute. Sediul cel mai frecvent este în molet. Mai rar durerea apare în coapsă, regiunea fesieră, şold în obstrucțiile ilio-femurale sau aorto-iliace ("claudicație înaltă") sau are sediu plantar (afectarea arterelor gambei). Frecvent claudicația este atipică, descrisă ca parestezii, amorțeli, senzație de "picior greu", răceală a membrului inferior etc.

Durerea de repaus apare când presiunea de perfuzietisulară este afectată sever. Este mai intensă noaptea, se acentuează în decubit dorsal. În mod caracteristic pacienții adoptă poziția antalgică cu membrele inferioare"atârnate la marginea patului" (favorizează curgerea sângelui în sens gravitațional). Durerea

are sediu distal şi este intensă, inițial este intermitentă, ulterior devine permanentă, în evoluție se însoțeşte de tulburări trofice.

Ischemia criticăcronică defineşte stadiile III şi IV. Termenul presupune afectare certă ATS, evoluție>14 zile, TA la gleznă < 50 mmHg (în stadiul III) sau TA < 70 mmHg (în stadiul IV).

Examenul fizic include obligatoriu:

1. *examenul arterelor periferice* prin palparea simetrică a pulsului la nivelul arterelor membrelor inferioare şi ascultația în zone de elecție (femurale, iliace, aorta abdominală);
2. *examenul local al membrului inferior:* în funcție de stadiul de evoluție tegumentele pot fi palide sau marmorate, cu temperatură locală scăzută, apar tulburări trofice: pilozitate redusă, unghii friabile, îngroşate, peteşii, livedo reticularis, *ulcere ischemice*, gangrenă uscată sau umedă. Ulcerul ischemic este dureros, localizat la antepicior/pretibial, cu margini neregulate. Se pot asocia atrofie musculară, edeme de stază etc.
3. *examen cardiovascular* complet şi *examen general* pentru depistarea semnelor de ATS (xantoame/xantelasmă, gerontoxon etc).

b. Explorări paraclinice

Metodelede primă linie pentru diagnosticsunt indicele gleznă-braț şi ultrasonografia duplex asistată color.

Indicele gleznă-braț (IGB) este primul test utilizat pentru diagnostic. IGB reprezintă raportul între TA sistolică la membrul inferior (măsurată atât la artera pedioasă cât şi tibiala posterioară, se ia în calcul valoarea cea mai mare a TA) şi TA sistolică brahială. Ambele TA se măsoară cu o sondă Doppler specială. Valoarea normală este 1-1,3. Avantajele metodei sunt: tehnică rapidă, ieftină şi reproductibilă, confirmă diagnosticul pozitiv la o singură determinare, apreciază severitatea şi evoluția afecțiunii (IGB patologic < 0,9; între 0,5-08 – simptome;< 0,5 – ischemie critică), are valoare prognostică (IGB patologic este factor de risc pentru infarctul miocardic acut şi accidentul vascular cerebral). Limita metodei este interpretarea valorilor fals crescute (> 1,40) din cauza arterelor rigide, calcificate, greu compresibile, situație întâlnită ladiabetici, vârstnici, dializați. În această situație sunt utile IGB după efort, indicele haluce-braț (înregistrarea TA cu o manşetă specială plasată pe haluce sau degetul II; patologic < 0,7), testul de efort pe covor rulant.

Ultrasonografia duplex asistată color furnizează informații complete pentru decizia terapeutică în majoritatea situațiilor, confirmă diagnosticul, caracterizează leziunile topografic şi ca severitate (Fig.1).Este de asemenea utilă după revascularizare pentru urmărirea patenței arteriale sau a grafturilor

.

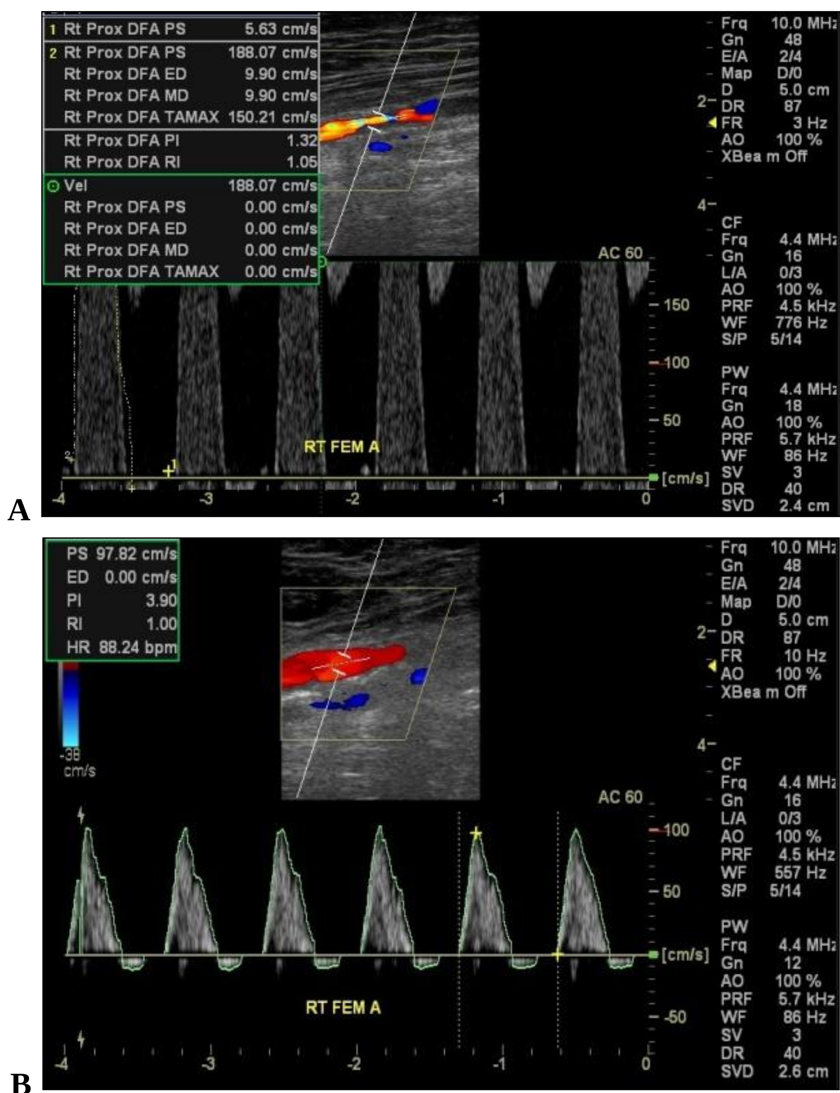


Fig. 1A. Stenoză de arteră femurală comună sugerată de turbulența în flux color (mozaic de culori) şi creşterea vitezei fluxului în Doppler spectral. **B.** Aspect în segment arterial fără stenoză (colecție Clinica de Cardiologie).

Alte metode sunt: măsurarea presiunilor sistolice segmentare, înregistrarea volumului pulsului, pletismografie, evaluarea fluxului Doppler (laser) etc.

c. Metode imagistice

Ultrasonografia duplex asistată color – deşi foarte utilă, este o metodă consumatoare de timp, nu realizează o imagine de ansamblu asupra arborelui arterial.

Angio-CT multidetector şi angio-RMN sunt metode imagistice noninvazive care utilizează substanță de contrast. Angio-CT este considerată metoda standard pentru diagnostic, optimă pentru leziunile aorto-iliace şi femuro-poplitee şi pentru vizualizarea calcificărilor, stenturilor, grafturilor. Angio-CT nu este optimă pentru vizualizarea patului arterial distal ("outflow vessels"). Angio-RMN vizualizează patul arterial distal, dar în ansamblu nu este considerată superioară angio-CT. De aceea este rezervată pacienților cu alergie/nefropatie indusă de substanța de contrast iodată. Are dezavantajul că nu poate fi utilizată la pacienți cu dispozitive metalice (pacemaker, defibrilator, stenturi, alte tipuri de protezemetalice) (Fig. 2).

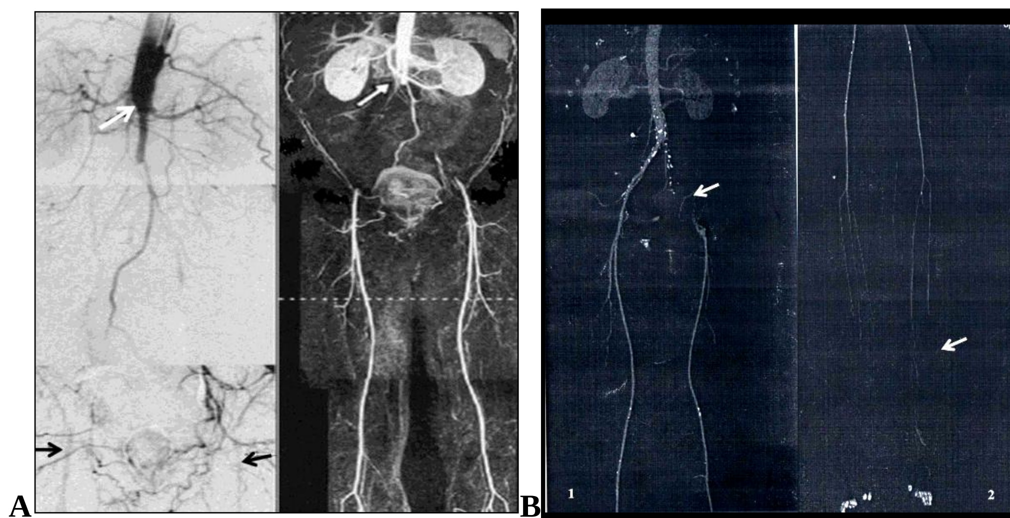


Fig. 2A. Aspect angio-RMN (dreapta) comparativ cu angiografia cu substracție digitală (stânga) la un caz de tromboză de aortă abdominală. Reumplerea arterelor femurale comune prin circulație colaterală dezvoltată în micul bazin (săgeți)este mai bine vizibilă cuangio-RMN. **B.** Aspect angio-CT de ocluzie de arteră iliacă externă stângă (1), se observă vizualizarea slabă a trunchiurilor tibio-peroniere (2) (colecție Clinica Radiologică)

Angiografia cu substracție digitală este metoda folosită de obicei în practică. Considerată pentru mult timp "standardul de aur" pentru diagnostic, actual este rezervată pacienților adresați revascularizării intervenționale (proce-

duri endovasculare) (Fig. 3, 4). Principalele dezavantaje sunt caracterul invaziv şi complicațiile legate de substanța de contrast (alergie, nefropatie de contrast).

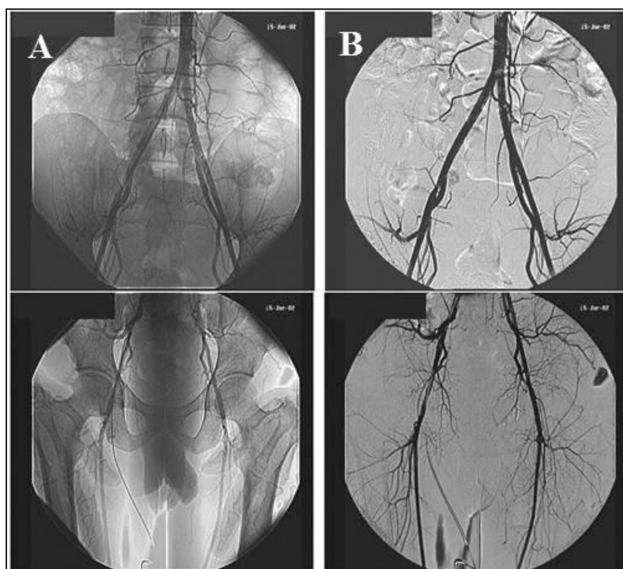


Fig. 3 Aspect angiografic normal al aortei, arterelor iliace şi arterelor femurale (A, B). Imaginile cu substracție digitală (B) sunt superioare calitativ pentru că sunt eliminate artefactele determinate de părțile moi şi structurile osoase (colecție Clinica de Cardiologie)



Fig.4A. Stenoză severă arteră femurală superficială (AFS) stângă distală. **B.** Stenoze seriate semnificativeAFS stângă, placă ulcerată (săgeata neagră). **C.** Ocluzie artera poplitee stângă. **D,E.** Ocluzie AFS stângă de la origine şi reumplere prin circulație colaterală în canalul Hunter (nivel proximal şi distal al ocluziei marcat de săgeți)(colecție Clinica de Cardiologie)

Notă! Un diagnostic complet presupune evaluarea factorilor de risc, a afectării cordului şi altor teritorii arteriale prin:

- profil glicemic (glicemie à jeun, eventual TTGO, HbA1c), lipidogramă, funcție renală (creatinină, clearence creatinină); sunt necesare şi hemoleucograma, parametrii de coagulare;
- EKG, ecocardiografie, ecografie duplex asistată color în alte teritorii arteriale; în funcție de pacient planul de explorări poate fi extins.

d. Sinteza diagnosticului

1. Diagnostic clinic: anamneză dirijată, examenul local şi al arterelor periferice, stadializare clinică;

2. Plan de explorări:

a. metode de primă linie: indice gleznă-braț, ultrasonografie duplex asistată color;
b. metode imagistice pentru decizia de revascularizare: angio-CT multidetector/angio-RMN sau angiografie periferică cu substracție digitală (în cazul indicației de proceduri endovasculare);
c. inventarul factorilor de risc, evaluare cardiovasculară completă.

3. Diagnostic diferențial pentru:

a. stabilirea etiologiei ATS în funcție de vârsta de debut (> 40-50 de ani), prezența factorilor de risc, a altor manifestări clinice de ATS, sufluri arteriale, calcificarea arterelor afectate;
b. claudicația intermitentă – se vor exclude cauza venoasă, neuro-musculară, articulară;
c. durerea de repaus din afecțiuni articulare (artrite, artroze) sau neuro-musculare;
d. ulcerele ischemice– seva exclude etiologia venoasă, ulcerele neurotrofice, ulcere cutanate cu mecanism ateroembolic sau imun etc.

EVOLUȚIE, PROGNOSTIC

Prezența factorilor de risc influențează progresia locală a bolii şi apariția afectării vasculare în alte teritorii (coronarian, carotidian). Din acest motiv, evenimentele cardiovasculare majore (infarct miocardic acut, AVC, mortalitate cardiovasculară) sunt mai frecvente decât în populația generală. În consecință,

pacientul cu BAP este un pacient vulnerabil, iar BAP este considerată o afecțiune cu gravitate majoră. Evoluția naturală şi prognosticul sunt determinate de:

1. *afectarea ATS în alte teritorii*, manifestă clinic sau asimptomatică. Rata mortalității anuale este de 4-6% şi creşte la 25% la pacientul cu ischemie critică.

2. *afectarea locală* care este stabilă pentru lungi perioade de timp la majoritatea pacienților.Doar 1-2% din cazuri evolueazăspre ischemie critică ireversibilă care necesită amputație la 5 ani. Riscul de amputație este însă ridicat de 25%. Prognosticul membrului inferior este în relație directă cu severitatea afectării arteriale.Dezvoltarea circulației colaterale de calitate este elementul cel mai important pentru evoluția şi prognosticul funcțional al BAP.

STRATEGIE TERAPEUTICĂ

Direcțiile de tratament sunt:

I. tratament de prevenție indiferent de stadiul clinic, inclusiv la pacientul revascularizat;

II. tratament medical (nefarmacologic, farmacologic);

III. tratament de revascularizare (intervențional, chirurgical).

Prevenția se referă la depistarea şi tratamentul factorilor de risc pentru ATS la pacienții cu diagnostic stabilit de BAP. Reducerea riscului cardiovascularcuprinde măsuriadresate factorilor de risc şi tratamentul antiagregant plachetar:

- întreruperea obligatorie a fumatului;
- tratamentul dislipidemiei cu statine la toți pacienții simptomatici (indiferent de nivelul LDL colesterol pentru stabilizarea plăcii de aterom);
- tratamentul HTA: ținta tensională este< 140/90 mmHg. IECA sunt de elecție, alte antihipertensive se vor administra în funcție de comorbidități; betablocantele selective nu sunt contraindicate;
- tratamentul diabetului zaharat este absolut necesar şi include educația pacientului referitor la măsurile stricte de igienă locală a piciorului, control glicemic optim cu menținerea HbA1c < 7%;
- la toți pacienții simptomatici se recomandă aspirina în doze mici (75-150 mg) sau clopidogrel 75 mg/zi ca terapie alternativă. Asocierea pentru prevenție nu are beneficii superioare.

Tratamentul medical se adresează stadiilor I şi II Fontaine. În ischemia critică este asociat revascularizării.

a. Reabilitarea prin exercițiu fizic este indicată inițial oricărui pacient cu claudicație intermitentă şi individualizat la pacienții revascularizați. Scopul este creşterea distanței, vitezei şi duratei de mers până la apariția claudicației. Ținta este mers fără claudicație 45-60 de minute, cel puțin de 3 ori/săptămână. Programele durează cel puțin 3 luni, optim 6 luni.

b. Tratamentul farmacologic include: tratamentul factorilor de risc, medicație antitrombotică şi medicație pentru ameliorarea simptomelor:

- inhibitori de fosfodiesterază: Cilostazol (50 mg x 2/zi, disponibil din 2014 şi în România), Pentoxifilin retard 400 mg (2-3 cp/zi);
- Naftidrofuryl (antagonist de 5 hidroxitriptamină) – reduce agregarea plachetară şi a eritrocitelor;
- derivați de prostaglandine vasodilatatoare (prostanoizi – Illoprost, Ciprostene, Vasaprostan) în microperfuzii i.v., cure de câte 3-4 săptămâni, în stadiile III-IV fără posibilitate de revascularizare;
- antialgice la nevoie (inclusiv opiacee la nevoie), medicație trofică şi antibioterapie pentru tratamentul ulcerelor ischemice respectiv a suprainfecției locale (frecvent stafilococice). Piciorul diabetic necesită îngrijiri speciale.
- terapia antiplachetară se continuă indiferent de stadiul de evoluție şi după revascularizare; aspirina în asociere cu clopidogrel este obligatorie cel puțin o lună după montare de stent metalic şi este preferată după by-pass cu grefon sintetic;
- anticoagularea cu antivitamine K este rezervată menținerii patenței grafturilor venoase.

c. Intervențională

Tratamentul de revascularizare se aplică în stadiile III-IV şi individualizat în stadiul II B (în caz de tratament medical eşuat, persoane active fizic). La pacienții care nu se pretează la o tehnică de revascularizare sau încaz de eşec, singura soluție terapeutică este amputația. Metodele de revascularizare sunt alese în funcție de pacient şi tipul de leziune:

- *intervențională* prin APTL cu balon ± stent. APTL cu balon este standardul pentru leziunile infrapopliteale. Baloanele impregnate cu substanțe antiproliferative sunt optime pentru reducerea ratei de restenoză. Stentarea este indicată per primam în leziunile aorto-iliace şi femuro-poplitee. Stent-grafturile

sunt utilizate cu succes pentru leziunile complexe femurale, cu rezultate comparabile chirurgiei de by-pass. Se discută beneficiul stenturilor farmacologic active în leziunile arterelor gambei. Stentarea este indicată şi în caz de disecție sau restenoză post APTL cu balon. Stentarea trebuie evitată în zonele utilizate potențial pentru by-pass şi cele supuse flexiei accentuate (şold, genunchi). Complicațiile stentării sunt tromboza intrastent şi restenoza. Utilizarea stenturilor pe bază de nitinol, extrem de flexibile, adaptate la mişcare şi contracțiile musculare a redus rata de tromboză.



Fig.5 A-D. Aspect pre-şi post APTL cu balon pentru stenoză AFS. E.Stent peAFS (colecție Clinica de Cardiologie)

d. Chirurgicală

- *chirurgicală* prin by-pass cu proteze vasculare sintetice sau autologe (venă safenă proprie), în anumite situații endarterectomie cu patching. Protezele autologe sunt superioare pentru by-pass femuro-popliteu.

*Direcțiile viitoare de tratament*țintescangiogeneza terapeutică, adică injectarea de celule stem autologe (măduvă osoasă, sânge periferic) sau factori de creştere. Terapia genică este o altă direcție de studiuîn curs de evaluare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Norgren L et al. Inter-Society Consensus for the management of Peripheral Arterial Disease.TASC II Document. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33: S1–S70.
2. Levine J. Peripheral Arterial Disease and Its Consequences: Considerations for Long-Term Care. *Clinical Care and Aging* 2009; 17(2): 22–26.
3. Tendera M et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–2906.
4. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, etal. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 2020–2045.
5. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. AHA Scientific Statement. Measurement and interpretation of the ankle-brahial index. A scientific statement from American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 2890–2909.
6. Grenon SM, Gagnon J, Hsiang Y. Ankle–Brachial Index for Assessment of Peripheral Arterial Disease. *NEJM* 2009;361(19): e40 (1–3).
7. Casserly IP, Sachar R, Yadav JS (editors). *Manual of peripheral vascular intervention.*Philadelphia: Lippincoll Williams &Wilkins, 2005.

BOLILE VENELOR

TROMBOFLEBITA SUPERFICIALĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Tromboflebita superficială (TFS) este o afecțiune inflamatorie a peretelui venos, de regulă circumscrisă, însoțită de formarea de trombi şi care afectează de regulă venele subcutanate de la nivelul membrelor inferioare. Tromboflebita superficial trebuie diferenţiată cu atenţie de tromboza venoasa profundă (TVP) întrucât tratamentul şi prognosticul este diferit între cele două patologii. Comparând TFS cu TVP, putem afirma că prima embolizează foarte rar, niciodată letal, are tendința la vindecare spontană, fără sechele şi ocazional se poate întinde la venele profunde şi poate fi septică.

TFS poate surveni în mai multe contexte, cel mai frecvent pe un teren varicose sau în cadrul unui sindrom post-trombotic şi uneori pot fi manifestarea revelatoare a unei boli sistemice sau proces neoplazic.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Literatura medicală anterioară a împărțit TFS secundară inflamației primare a peretelui venos care duce la tromboză versus tromboza primară ce duce la inflamarea peretelui venos, şi anume, flebotromboza comparativ cu tromboflebită, termeni care, din punct de vedere al semnificațiilor actuale sunt vagi, neconcludenti, şi ar trebui să fie eliminati.

Ceea ce este considerat a fi tromboflebita "superficială" a fost obscurdacă nu controversat până acum. Există cel puțin 4 utilizări diferite ale termenului "TFS", şi cele mai multe publicații nu definesc exact situația clinic actuală. Preponderența de studii cu privire la TFS implică tromboza venei safene mari, partea venoasă proximală care este vena safenă magna (termenul preferat acum) şi partea mai mică, distală, vena safenă mică.

A doua utilizare a termenului de TFS, indifferent dacă intenționat sau nu, include utilizarea necorespunzătoare a termenului "superficial" atunci când

se discută despre segmentul de vena femurală aflat proximal față de vena poplitee si care este distal de vena femurală comună.

În al treilea rând venele superficiale, includ, de asemenea, venele care apar oriunde superficial pe corp dacă acestea sunt la nivelul peretelui abdominal, peretelui toracic sau membrelor superioare. Aceste tromboze dureroase pot fi colateraleale venelor profunde ocluzate, cum ar fi vena cava inferioară sau venele profunde ale brațului; pot fi, de asemenea, manifestări ale sindromului Trousseau.

În cele din urmă, venele mici canulate ale mâinilor şi brațelor pot fi trombozate până la 25% după perfuzia de medicamente şi, în sine, nu necesitătratament anticoagulant.

TVS este o condiție foarte frecventă şi, cu toate că cifrele sunt greu de găsit, se pare a fi mai frecventă la cei cu vârsta de peste 60 de ani, are o preponderență la sexul feminine şi au fost raportate variații sezoniere (mai frecvent în lunile mai calde).

Cauza TFS nu este întotdeauna uşor de găsit. Sunt incriminați mai mulți factori în etiologia TFS:

1) Varicele – cauza cea mai frecventă a TFS. Pacienții cu varice au leziuni parietale prezente, iar eventualele traumatisme accentuează leziunile existente. Stazavenoasăeste factor pentru producerea şi extinderea trombilor.
2) Administrarea intravenoasă de substanțe iritante – provoacă leziuni intimale şi care reprezintă a doua cauză de TFS. Menținerea îndelungată a cateterelor venoase poate provoca leziuni parietale şi dezvoltarea TFS, unele din ele, septice.
3) Procesele inflamatorii propagate de la structurile din vecinătate (periflebita). Cauza cea mai frecventă sunt celulitele şi limfangitele.
4) Boli cu tropism vascular: trombangeita obliterantă,vasculite sistemice, boli de colagen.
5) Idiopatică

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Există diverse prezentări clinice ale tromboflebitei superficiale:

1) Tromboflebita superficială apare de obicei la membrele inferioare, dar apare şi la nivelul penisului şi a sânului (boala lui Mondor).
2) Tromboflebita post-traumatică urmează dupa o accidentare. Există un cordon dur de-a lungul cursului unei vene şi echimoze.
3) Tromboflebita poate apare frecvent asociat cu cateterele intravenoase. Fie canula sau infuzia, inclusiv medicamente, pot fi cauza inflamației. O mică umflătură poate apărea la zile sau săptămâni dupa ce canula a fost eliminată şi poate dura luni pentru a o rezolva complet. Cele mai frecvente localizari coincid cu cele ale intervențiilor medicale (braț sau gât dupa canularea venei jugulare externe).
4) Flebita chimicăiatrogenăapare după şedințele de scleroterapie.
5) Tromboflebita pe teren varicos se dezvoltă ca un nod proeminent la nivelul venei. Există adesea eritem şi sângerarea poate să apară in timp ce reacția se extinde prin peretele venei. Aceasta este comun asociată cu ulcere varicoase pe fond de stază venoasă.
6) Flebita septic apare de obicei după utilizarea pe termen lung a unui cateter intravenos. De asemenea, este frecventă în cazul consumatorilor de droguri intravenoase care utilizează seringi inadecvate.
7) Tromboflebita supurativă este o complicație gravă atunci când există puroi în venă şi se poate dezvolta septicemia.
8) Tromboza hemoroidală sau a unui hematom perianal este de asemenea o tromboflebită superficială. Incizia şi îndepărtarea trombilor ameliorează starea pacientului.
9) Flebitamigratorie afecteazăporțiunicircumscrise devenesubcutanatemici, cuafectarea succesivă la intervale de timp variate a altor teritorii venoase apropiate saula distanță. Poate fi idiopatică sau însoțeşte un proces neoplazic (abdominal-coada de pancreas sau respirator),o boala inflamatorie generală sau trombangeitaobliterantă.

Tromboflebita superficialăse caracterizeazăclinic prin:

a) *subiectiv* – durere moderată

b) *obiectiv* – roşeață şi eritem de-a lungul traiectului venos interesat, iar la palpare – prezența cordonului venos, indurat şi foarte sensibil (Fig. 1). De notat absența semnelor generale (inclusiv febra) şi a edemului. Prezența edemului se datorează unei TVP asociate.



Fig. 1. Aspect de tromboflebitasuperficialapetraiectulveneisafenemari

Diagnosticul diferențial se face cu:

1) Celulita;
2) Trombozavenoasaprofunda (TVP);
3) Limfangita;
4) Rupturacapului medial al muschiuluigastrocnemian;
5) Tendinita.

b. Explorări paraclinice

De obicei, nu sunt indicate alte investigații suplimentare pentru precizarea diagnosticului.

Venografia nu este de obicei necesară şi ar trebui să fie evitată dacă este posibil, pentru că mediul de contrast poate agrava starea pacientului. Dacă se suspectează existența unui cateter septic, ar trebui să fie eliminat imediat şi trimis pentru cultură.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

- Ciorapii elastici la nivelul membrelor reducedemulşi facilitează disconfort.

- Tromboflebita severa necesita repaus la pat, cu ridicarea extremitatiişi aplicarea de comprese calde mari, umede, cu toate că dovezile pentru eficacitatea lor sunt limitate. Trebuie avut grijă pentru a evita arderea tegumentelor pacientului.
- Mişcarea reduce durerea şi posibilitatea dezvoltării trombozei venoase profunde (TVP). Numai în cazurile în care durerea este foarte severă este necesar repausul la pat. Profilaxia TVP ar trebui să fie făcută la pacienții cu mobilitate redusă.

b. Farmacologică

- Analgeziatopică cu creme non-steroidiene, antiinflamatoare, aplicate local pe zona tromboflebitei superficial controlează simptomele.
- Crema cu Hirudoid® (heparinoid) scurtează durata semnelor/simptomelor, deşi există unele dovezi care sugerează că gelul cu heparină 1000 UI/g poate fi maieficient.
- O doză intermediară de heparină cu greutate molecular mică pentru cel puțin o lună ar putea fi recomandabil, deşi datele disponibile în present sunt insuficiente pentru a face recomandări clare. Este nevoie de cercetări suplimentare pentru a evalua dozele optime şi durata tratamentului şi dacă o terapie combinată ar putea fi mai eficientă decât un singur tratament.
- Fondaparinux® în doză de 2,5 mg o dată pe zi, timp de 45 zile a fost raportat a reduce riscul de embolie pulmonară (EP) sau TVP cu 85%. A fost demonstrat, de asemenea, a reduce riscul de extindere a tromboflebitei şi a recurenței.
- Anticoagularea este indicată dacă tromboflebita afectează locul de vărsare a venei safene mari sau dacă este localizată la nivelul comunicantei din dreptul canalului Hunter şi dacă pacientul nu poate fi mobilizat.
- Antibioticele sunt necesare doar dacă există dovezi clare de infecție (flebita supurată).

c. Chirurgicală

- În cazul în care există recurențe ale tromboflebitei asociate cu varice extinse, ele artrebui să fie excizate.

COMPLICAȚII

1) Extinderea în venele profunde.
2) Flebita purulentă poate duce la abcese metastatice şi septicemie.
3) Hiperpigmentarea la nivelul varicelor.
4) Persistența nodulilor fibroşi în țesuturile subcutanate de la locul afectat.

PROGNOSTIC

Prognosticul este de obicei bun, dar boala poate persista timp de 3 sau 4 săptămâni sau mai mult. În cazul în care apare în asociere cu varicele există un risc mare de recurență cu excepția cazului în care varicele sunt excizate. Rareori TFS poate duce la embolism pulmonar (EP), cu toate că poate să apară în cazul în care procesul se extinde într-o venă profundă.

Persoanele cu tromboflebita superficială nu par predispuse să dezvolte tromboză venoasă profundă, dar tromboflebita superficială apare frecvent în asociere cu tromboza venoasă profundă, mai ales cu ulcerații de stază la nivelul gleznei. În cazul în care tromboembolismul venos precede tromboflebita, există un risc crescut de tromboză venoasă profundăşi posibil embolism pulmonar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ, et al. A method of managing superficial thrombophlebitis.*Surgery*1964;55:201-206.
2. Smith AH. Diseases of the veins. In: Pepper W, Starr L, eds. *A System of Practical Medicine.*Vol III. Philadelphia, PA: Lea Brothers, 1885:848.
3. Caggiati A, Nergan JJ, Gloviczki P, et al. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *J VascSurg* 2002;36(2):416-422.
4. Bundens WP, Bergan JJ, Halasz NA, et al. The superficial femoral vein: a potentially lethal misnomer. *JAMA* 1995;274(16):1296-1298.
5. Kupelian AS, Huda MS; Pregnancy, thrombophlebitis and thromboembolism: what every obstetrician should know.*Arch GynecolObstet* 2007;275(3):215-7.
6. Diaconu C, Mateescu D, Balaceanu A, et al.Pancreatic cancer presenting with paraneoplastic thrombophlebitis-case report. *J Med Life* 2010;3(1):96-9.

7. van Weert HC, Pingen F. Recurrent thromboflebitis as a warning sign for cancer: a case report. *Cases J* 2009;2:153.
8. Cesarone MR, Belcaro G, Agus G, et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology* 2007;58 Suppl 1:7S-14S; discussion 14S-15S.
9. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 18;(2):CD004982.
10. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al.Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363(13):1222-32.
11. Dewar C, Panpher S. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed with superficial.*Emerg Med J* 2010;27(10):758-61.
12. Decousus H, Quere I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective.*Ann Intern Med* 2010;152(4):218-24.
13. Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, et al.Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J VascSurg* 2003;37(4):834-8.
14. NICE CKS Guidelines. Thrombophlebitis – superficial. March 2009.
15. Karila L (red.). *Le Book des ECN*. Ed. La Revue du praticien 2011 (edițiaînlimbaromână redactor Elena Adriana Roşu, Ed. MedicalăUniversitarăIuliu-Hațieganu, ClujNapoca 2011).

TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Tromboza venoasă profundă reprezintă un capitol important în cadrul patologiei cardiovasculare, fiind o afecțiune întâlnită în mai toate serviciile: cardiologie, chirurgie, ginecologie, oncologie etc, cu o frecvență în general mai mare decât cea diagnosticată. Diagnosticul precoce este esențial, întrucât boala este gravă prin 2 complicații majore: precoce - embolia pulmonară (uneori letală) şi tardiv – sindromul posttrombotic. Incidența bolii creşte cu vârsta şi este mai mare la femei.

Sunt afectate cu predilecție venele de la nivelul extremităților, venele bazinului, venele cave; mai rar pot fi afectate sinusurile venoase de la nivelul diferitelor organe, vena portă, venele suprahepatice.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Tromboza venoasă profundă (TVP) este o afecțiune datorată apariției unui trombus, de obicei puțin aderent, într-o venă profundă.

Din punct de vedere **etiopatogenic** în apariția TVP este implicată **triada lui Virchow** care cuprinde: staza venoasă, leziunea peretelui venos şi hipercoagulabilitatea sanguină.

Staza sanguină apare în orice situație care determină încetinirea fluxului sanguin:

- insuficiența cardiacă
- hipervâscozitate sanguină
- hipovolemie
- venodilatație, varice
- stenoze sau obstrucții venoase
- valvule venoase deteriorate
- suprimarea sau diminuarea pompei musculare
- diminuarea presei abdominale (hernii voluminoase, eventrații)
- diminuarea sau inversarea presiunii negative intratoracice
- ortostatism prelungit.

Staza venoasă explică localizarea mai frecventă a TVP la nivelul membrului inferior stâng (vena iliacă comună stângă este comprimată de artera iliacă comună stângă înainte de vărsarea ei în vena cavă sub un unghi deschis) şi la nivelul mebrelor inferioare (ortostatism).

Leziunea peretelui venos are importanță mai mare în apariția flebitelor superficiale decât în cele profunde.

Hipercoagulabilitatea sanguină poate apare ca urmare a unui defect al factorilor care intervin în menținerea fluidității sanguine, însă rolul cel mai important îl au factorii sanguini implicați direct în hemostază: trombocite, factorii plasmatici ai coagulării şi sistemul fibrinolitic. În esență, orice creştere a factorilor procoagulanți şi scăderea activității sistemului fibrinolitic predispun sau provoacă TVP.

Exemple: hiperactivitatea plachetară poate să apară după splenectomie, în sindroamele mielodisplazice, după consum de contraceptive, după sângerări, în infarctul de miocard, trombocitemii esențiale.

Factorii de risc principali pentru TVP:

- traumatisme chirugicale sau nechirurgicale (arsuri)
- imobilizare prelungită
- vârsta peste 60 de ani
- neoplazii
- insuficiența cardiacă
- varice
- TVP în antecedente
- obezitate
- stări septice
- sindrom nefrotic
- contraceptive orale
- tratament cu estrogeni
- sarcina
- hipercoagulabilitatea sanguină (deficit de proteină C şi S), anticorpi antifosfolipidici.

PATOGENIE

Formarea trombului aderent de venă, ocluziv, reprezintă elementul cheie în apariția trombozei venoase profunde. Trombuşii se formează de obicei în

zonele unde există o încetinire a fluxului sanguin (sinusurile venoase, saculele venoase), inițial sub forma unor mici depozite neaderente (tromboza de depunere) sau la nivelul unor zone endoteliale lezate situație în care trombusul este aderent (tromboza de coagulare). Cea mai frecventă modalitate evolutivă a trombusului odată apărut este spre creştere care este inițial centripetă (prin depuneri succesive de material trombocitar, dar după obstruarea lumenului această creştere se face şi centrifug. Extremitățile trombusului sunt friabile la debutul trombozei putându-se rupe şi emboliza. De obicei emboliile sunt mai frecvente cu cât trombusul este mai proaspăt şi se produc la nivelul circulației pulmonare. O altă modalitate evolutivă, mult mai rară însă este liza spontană (datorată sistemului fibrinolitic al organismului) posibilă în cazul trombuşilor de mici dimensiuni. În cazul trombuşilor mari este posibilă doar recanalizarea. În ambele situații dacă liza nu este completă se produc leziuni definitive ale peretelui venos şi ale valvulelor care sunt distruse, creându-se condiții pentru apariția hipertensiunii venoase.

Modificările fiziopatologice din TVP sunt datorate în principal obstrucției mecanice a lumenului venos la care se adaugă ca factor secundar obstruția dinamică prin spasm. Prezența obstacolului determină creşterea presiunii venoase în aval cu destinderea venei. Această creştere presională se transmite antidromic spre periferie şi din profunzime spre suprafață, în sens antigravitațional şi distruge valvulele venoase care devin incompetente. Sensul curentului sanguin se inversează, din profunzime spre suprafață, cu dilatarea consecutivă a rețelei venoase superficiale care reprezintă principala cauză a durerii în TVP. Dacă staza venoasă este importantă filtratul capilar nu mai este drenat corespunzător de circulația limfatică şi apare edemul. Încetinirea circulației periferice determină creşterea desaturării hemoglobinei şi apariția cianozei. Uneori se poate asocia un spasm arterial cu apariția unor fenomene asfixice ireversibile care pot ajunge până la gangrenă venoasă (phlegmatia caerulea).

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Tabloul clinic al TVP depinde de următorii factori:

- localizarea obstrucției venoase, amploarea acesteia (mărimea trombului) şi extinderea;
- amploarea inflamației parietale şi perivenoase;

- reacția de vecinătate şi răspunsul general al organismului;
- asocierea sau nu a manifestărilor de insuficiență arterială;
- existența sau nu a emboliilor la nivelul circulației pulmonare.

TVP mici, pe vene distale, sunt puțin zgomotoase din punct de vedere clinic, fiind bine compensate de circulația colaterală, însă de la nivelul lor pot pleca mici embolii pulmonare repetitive, cu instalarea la distanță, în timp a HTP de cauză embolică.

TVP la nivelul membrelor inferioare sunt cele mai frecvente (90% din totalul TVP), apar la femei şi de obicei de partea stângă.

TVP a axului iliofemural este cea mai emboligenă şi cea mai gravă din punct de vedere evolutiv, manifestările clinice fiind mai zgomotoase: edem, durere, cianoză.

Principalele manifestări clinice întâlnite în TVP sunt:

1) **Durerea** – este în relație cu localizarea TVP şi gradul edemului. Poate să se atenueze sau chiar să dispară la ridicarea membrului respectiv deasupra planului orizontal. Este accentuată de poziția declivă, de ortostatismul prelungit, iar în unele situații de tuse şi strănut (semnul Louvel). Există anumite manevre care provoacă durerea (ex. compresia manuală a gambei – semnul Mozes; compresia gambei cu manşeta aparatului de măsurat TA gonflată la 150 mmHg produce durere – semnul Lowenberg, în timp ce normalii tolerează presiuni între 160-180 mmHg; flexia dorsală a piciorului pe gambă produce durere pe fața posterioară a gambei şi în regiunea poplitee – semnul Homans sunt doar câteva din manevrele ce pot provoca durere sugestivă pentru o TVP).

2) **Edemul** - începe de obicei în porțiunea distală a membrului inferior afectat şi se extinde treptat spre coapsă; este elastic, indolor, dispare prin ridicarea membrului respectiv în poziție proclivă, se accentuează în poziție proclivă. Dispare în câteva săptămâni, dar în funcție de evoluție poate deveni definitiv în cazul instalării sindromului posttrombotic.

3) **Cordonul venos trombozat** – poate fi palpat superficial. Poate să dispară odată cu evoluția favorabilă a TVP sau poate suferi o remaniere fibroasă şi să persiste indefinit.

4) **Dilatarea rețelei venoase superficiale** – apare la câteva zile de la producerea obstrucției venoase, devine mai evidentă în poziție declivă şi poate persista indefinit în caz de sindrom posttrombotic. Apariția la nivelul venelor superficiale ale gambei poartă denumirea de semnul Pratt.

5) **Modificări tegumentare**. În caz de edem important tegumentele apar netede, lucioase, subțiate, uneori eritematoase cu temperatură locală crescută. Uneori se pot palpa adenopatii regionale. În caz de phlegmatiacaerulea extremitatea respectivă devine cianotică, violacee, rece cu evoluție spre gangrenă venoasă. Alteori, extremitatea afectată este edemațiată, palidă şi rece, datorită unui spasm arterial asociat (phlegmatia alba).

6) **Manifestările generale** cuprind: febră moderată (fie prin resorbția produşilor de degradare, fie mici embolii pulmonare sau expresia unei stări septice asociate); tahicardie cu instalare progresivă (pulsul cățărător al lui Mahler), nelinişte, anxietate. Ca posibile reacții de vecinătate sunt menționate hidartroza, adenopatiile loco-regionale.

Uneori embolia pulmonară poate fi prima şi ultima manifestare a TVP!

Forme particulare de TVP

Phlegmatia caerulea dolens (flebita albastră) – reprezintă o formă clinică de TVP de o gravitate extremă, datorată unei tromboze masive şi fulminante a tuturor venelor profunde importante, tromboză care se extinde şi la sistemul venos superficial. În anumite situații poate surveni peste o tromboză iliofemurală preexistentă. Debutul este în general brusc, cu durere intensă la nivelul membrului afectat, edem voluminos, cianoză rapidă predominentdistală, extremități reci, uneori elemente purpurice sau chiar bule hemoragice. La tromboza extensivă se asociază un spasm reflex al sistemului arterial care determină blocarea acestuia, mai ales a microcirculației. Din cauza blocării masive şi rapide a fluxului venos la nivelul membrului afectat, se produce în timp scurt o sechestrare de sânge şi lichide cu evoluție posibilă spre şoc hipovolemic letal. Membrul respectiv se tumefiază, cu răcire accentuată, durere intensă. Pulsul este absent de la poplitee în jos.Uneori apare febră ridicată cu sindrom biologic de inflamație prezent. Dacă ischemia este importantă pot apare hipoestezie cutanată şi chiar nevrită paralitică. Evoluția este gravă, spre gangrenă, embolii pulmonare sau deces, în pofida tratamentului. În caz de supraviețuire se dezvoltă un sindrom posttrombotic important.

TVP ale membrelor superioare

- interesează de obicei venele axilară şi subclaviculară;
- reprezintă aproximativ 3-4 % din totalul TVP;

- se descrie o formă primitivă (tromboza de efort) şi una secundară (cel mai adesea consecința unor procese compresive şi de durată, traumatisme, cauze iatrogene).

Tromboza venei cave inferioare

- este rară, apare de obicei ca urmare a extinderii unei tromboze venoase iliofemurale sau a unei tromboze a venelor ovariene drepte, renale, suprahepatice. Rar, apare ca urmare a unor intervenții, cateterizări, traumatisme, procese septice etc.
- tabloul clinic este marcat de edemul important care interesează ambele membre inferioare şi partea inferioară a trunchiului (edem în potcoavă), cu cianoză, dureri de mică intensitate sau absente. Apare circulație venoasă colaterală bine exprimată la nivelul peretelui abdominal inferior, rădăcina coapselor, regiunea lombară.
- dacă trombusul blochează vărsarea venelor ovariene drepte apare la examenul vaginal dilatația acestor vene şi a celor vaginale.
- dacă este blocată vărsarea venelor renale apare infarct renal, oligoanurie, insuficiență renală acută sau sindrom nefrotic.
- în caz de tromboză extensivă a VCI apar dureri lombare sau abdominale difuze, meteorism, constipație, spasme urinare, congestie venoasă genito-pelvină, angorjare hemoroidală.
- dacă trombusul blochează vărsarea venelor suprahepatice apare sindromul Budd-Chiari, cu ascită instalată brusc, hepatosplenomegalie, icter, insuficiență hepatică, hemoragii digestive şi evoluție rapidă letală.
- Evoluția TV de VCI este marcată de posibilitatea apariției în orice moment a emboliilor pulmonare.

Tromboza venei cave superioare

- apare cel mai frecvent în cadrul unui sindrom mediastinal cu localizare în mediastinul anterior sau superior (limfom malign, neoplasm bronhopulmonaretc) sau iatrogen (cateter) ;
- clinic – apare edemul „în pelerină” în teritoriul brahiocefalic, accentuat în clinostatism, cu cianoză, cu circulație colaterală evidentă. Obstrucțiile acute se manifestă prin edem cerebral, simptome de hipertensiune intracraniană (cefalee, vărsături, convusii) şi evoluție cel mai frecvent letală.

b. Explorări paraclinice

Au ca scop:

- confirmarea diagnosticului;
- stabilirea localizării şi extinderii trombozei;
- stabilirea eventualelor complicații;
- în măsura posibilităților – precizarea etiologiei.

În aceste scopuri, evaluarea paraclinică a pacientului cu TVP face apel la o gamă extrem de largă de explorări, după cum urmează:

1) Ecografia venoasă bidimensională cu compresie şi ecoDoppler color - metodă noninvazivă extrem de utilă, cu posibilitate de repetare. Obiectivează trombusul (ca zonă ecogenă în axul venos), distensia venei trombozate, lipsa de compresibilitate, anomalii de flux venos, dilatarea colateralelor, modificarea diametrului venei la manevra Valsalva. Limite: examenul nu este utilizabil în cazul trombozelor venelor bazinului şi are sensibilitate mică în localizările subpoplitee; nu poate stabili cu precizie vechimea trombusului.

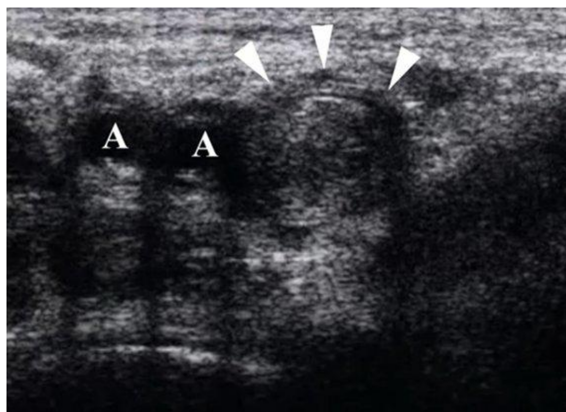


Fig.1. Eco doppler venos, secțiune transversală la nivelul venei femurale comune care obiectivează prezența unui tromb de mari dimensiuni.

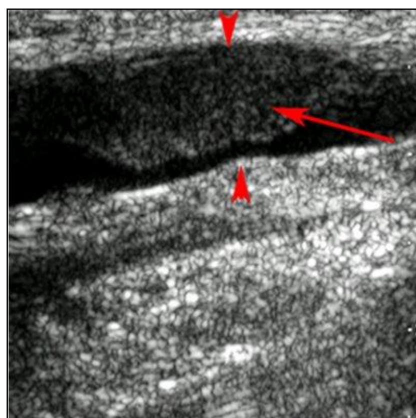


Fig.2. Secțiune longitudinală la nivelul venei femurale comune în care se obiectivează trombul ce realizează obstrucție incompletă.

2) Venografia (flebografia) ascendentă convențională cu substanță de contrast – considerată mult timp „standardul de aur” în detectarea obstrucției venoase profunde de la membrele inferioare şi a venei cave inferioare. Criterii de diagnostic pozitiv: defect de umplere intraluminal, întreruperea bruscă a axului venos. Nu face diferența între tromboza acută şi cea cronică. Are caracter inva-

ziv şi uneori utilizarea este limitată de posibilitatea reacţiilor secundare la substanţa de contrast.

Alte metode:

- venografia prin prelucrare digitală a imaginii;
- venografia radioizotopică;
- rezonanţa magnetică nucleară;
- tomografia computerizată;
- pletismografia prin impedanţă;
- scintigrama cu radiofibrinogen marcat (cu I- 125 sau I -131) sau radioplasmină umană (marcată cu Tc 99m);
- determinarea radioimunologică a fibrinopeptidei A şi a fragmentului E produs de degradarea fibrin/fibrinogenului eliberat în plasmă prin liza trombusului;
- determinarea D – dimerilor.

Explorări vizând etiologia TVP

- determinarea antitrombinei III, proteinei C şi proteinei S.
- determinarea anticorpilor antifosfolipidici
- evaluarea sindromului biologic de inflamaţie
- rad. toracică
- ecografie abdominală
- examen genital, determinarea PSA la bărbaţi.

Ecocardiografia este o metodă utilă pentru aprecierea complicaţiilor TVP şi anume tromboembolismul pulmonar –indirect, prin obiectivarea răsunetului hemodinamic asupra cavităţilor cardiace drepte și calcularea presiunii în artera pulmonară

Diagnosticul diferenţial al TVP se face cu:

- afecţiuni musculare: ruptură musculară, traumatism, contuzie, hematom muscular de efort, miozită;
- flebite superficiale;
- varice simptomatice;
- sindrom posttrombotic;
- edemele de altă cauză (renal, hepatic, cardiac) ;
- limfedemul unilateral;
- patologie osteoarticulară - tendinite, artrite;

- celulită;
- patologie osoasă- tumori, fracturi;
- sindrom de ischemie acută periferică (în caz de phlegmatia caerulea).

STRATEGIE TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

Tratamentul TVP este profilactic şi curativ.

Profilaxia TVP se adresează factorilor din Triada Virchow şi presupune combaterea stazei venoase – mai ales la nivelul membrelor inferioare, se impune în toate situațiile de imobilizare prelungită la pat (ex. fracturi, postoperator). Se realizează prin: mobilizare precoce, ridicarea membrelor inferioare deasupra orizontalei, mişcări active sau pasive ale membrelor inferioare, compresie externă (mai puțin utilizată), ciorap elastic.

b. Farmacologică

- scăderea coagulabilității sângelui – prin anticoagulare profilactică la pacienții cu risc. Se utilizează heparine nefracționate în doze mici (antitrombotice, nu anticoagulante) şi, cel mai utilizate în prezent – heparinele cu greutate moleculară mică. Dextranii (cu gm mică Dextran 40) se administrează în perfuzie doar intraoperator şi pe perioade scurte, atunci când anticoagulantele sunt contraindicate. Antiagreganteleplachetare (Aspirina, dipiridamolul) se pare că nu sunt deplin eficiente în prevenirea TVP.

- prevenirea leziunilor peretelui venos. – intervenții chirurgicale cât mai puțin traumatizante, cateterizări efectuate corect şi în condiții de asepsie etc.

În sarcină, pentru gravidele cu risc mare de TVP se recomandă doze minime de heparină nefracționată şi mai ales heparine cu greutate moleculară mică. Antivitaminele K sunt interzise în primul trimestru şi ultima lună de sarcină.

Tratamentul curativ – este medical şi chirurgical.

Scop: prevenirea embolismului pulmonar şi a sindromului postrombotic

Tratamentul se realizează în funcție de sediul TVP (proximal sau distal), caracterul extensiv al trombozei şi eventualele complicații.

Principii de tratament medical:

1) Imobilizarea membrului afectat – scade riscul producerii de embolii; repausul la pat se menține atât timp cât riscul este crescut (până la liza completă sau epitelizarea trombusului). În cazul utilizării tratamentului trombolitic liza

trombusului poate fi mai rapidă (48 ore) sau în 3-4 zile. Dacă se administrează numai anticoagulante mobilizarea se va face după 7-8 zile în cazul TVP de poplitee şi femurală superficială, după 8-10 zile în TV de venă femurală comună şi după 14 zile în cazul trombozelor iliace la vârstnici. În trombozele venoase ale gambei imobilizarea la pat este mai scurtă.

2) Tratamentul anticoagulant – reprezintă baza tratamentului în TVP. Nu lizează trombusul, dar previn extensia acestuia şi ameliorează simptomele acute, prevenind în mod indirect apariția complicațiilor. În TVP tratamentul anticoagulant se aplică imediat, în absența contraindicațiilor.Se utilizează anticoagulante din clasa heparinei şi antivitamine K (cumarinice): heparina nefracționată, heparine cu greutate moleculară joasă şi, pentru administrare orală – warfarina sau acenocumarol (preparate: Trombostop sau Sintrom).

Heparina nefracționată – calea de administrare cea mai eficientă este în perfuzie intravenoasă (bolus inițial de 5000 -10000 UI, apoi, doza – 800-1000UI/oră sau 12UI/kg/oră) sub controlul APTT (timp parțial de tromboplastină activată) care trebuie să crescă de 2-3 ori față de valoarea inițială de control. Perfuzia se menține 7-10 zile fiind continuată cu anticogulantul oral, cu mențiunea că ultimele 2 zile, cele 2 anticoagulante se suprapun, întrucât Trombostopul intră în acțiune după 48 de ore. În general, tratamentul cu anticoagulante orale se menține 3-6 luni, uneori chiar mai mult, în funcție de localizarea trombozei, evoluție, riscul de recidivă. Sub tratament cu Trombostop se urmăreşte INR (International NormalizedRatio) care trebuie menținut între 2 şi 3. Riscul sau chiar prezența semnelor clinice şi paraclinice de tromboembolism pulmonar impun continuarea tratamentului anticoagulant pe termen lung, uneori toată viața.

Heparina calcică (Calciparina) se administrează subcutan, doză de 0,01 ml/kgc la 12 ore.

Heparinele nefracționate (enoxaparină, fraxiparină) se utilizează tot mai mult în tratamenul TVP fiind se pare, la fel de eficiente. Se administrează subcutan, la 12 ore, doza fiind calculată pe kgc. Nu dau accidente hemoragice.

Efecte adverse ale tratamentului cu heparină: hematoame, sângerări locale, trombocitopenie, tromboze arteriale paradoxale (prin trombocitopenie), reacții alergice, osteoporoză, alopecie, creşterea transaminazelor, arsură-durere digito- plantară, hiperaldosteronism.

Actualmente există studii care au dovedit că noile anticoagulante orale (dabigatran – inhibitor direct de trombină, rivaroxaban şi apixaban – inhibitori

de factor X) ar fi la fel de eficienți în tratamentul pe termen lung al trombozelor venoase profunde.

3) Tratamentul trombolitic

Beneficii suplimentare față de anticoagulante: liza trombusului venos, restabilirea fluxului venos normal, reducerea afectării valvulelor venoase, prevenirea complicațiilor TVP.

Riscul complicațiilor hemoragice este mai mare față de anticoagulante.

Indicații: flebotrombozele înalte (femuro-iliace), extensive (iliace sau cave), în flebitele albastre şi în cele emboligene sub tratament anticoagulant corect.

Administrarea tromboliticului poate fi pe cale sistemică sau local, pe cateter inserat în vena afectată până la nivelul trombului.

În 50-80% din cazuri se obține liza completă a trombusului, rezultatul fiind de durată.

Cea mai utilizată este Streptokinaza (SK): bolusiv - 250000UI inițial, apoi perfuzie iv 100000UI/oră, 48-72 ore, după care se continuă cu heparină, dozele amintite mai sus.

Se poate utiliza şi alteplaza (Actilyse) doza fiind de 100 mg în 2 ore (10 mg bolus apoi perfuzie iv).

Urokinaza (UK) se poate administra inițial în doză de încărcare 4400/kgciv în 10 minute, urmată de perfuzie iv 4400 UI/kgc/oră pentru 12 ore.

Tratamentul trombolitic este ineficient în cazul trombilor organizați vechi, aderenți de peretele venos. Tratamentul trombolitic nu previne embolia pulmonară.

Complicațiile principale ale tratamentului trombolitic sunt hemoragiile.

4) Alte mijloace terapeutice medicale:

- combaterea şocului hipovolemic – încărcare volemică;
- antibioterapie în caz de infecție bacteriană cu potențial trombogen;
- antalgice pentru calmarea durerii.

b. Intervențională

Scop: repermeabilizarea venei afectate şi păstrarea pe cât posibil a valvulelor în stare funcțională, înlăturarea pericolului de embolie pulmonară.

Tratamentul intervențional poate fi o variantă pentru pacienții cu risc crescut de TEP, cu eşec sau complicații ale tratamentului anticoagulant corect

efectuat (recurența trombozei sau a TEP). Plasarea de filtre la nivelul venei cave inferioare poate fi o metodă utilă (împiedică migrarareatrombilor cu dimensiuni peste 4 mm), însă nu prelungeşte supraviețuirea şi se asociază cu o rată crescută a incidenței trombozei venoase profunde.

c. Chirurgicală

Metode: trombectomia, întreruperea venei cave inferioare prin plasarea de filtre, ligatură, clampare etc.

Tratamentul chirurgical se adresează pacienților cu tromboze înalte masive ilio-femurale, în caz de eşec sau contraindicații ale tratamentului anticoagulant.

PROGNOSTIC

Depinde de precocitatea diagnosticului corect şi a tratamentului corespunzător. Complicațiile cele mai frecvente sunt embolia pulmonară şi sindromul posttrombotic.

MESAJE FINALE

- Diagnosticul de TVP la nivelul membrelor inferioare trebuie suspicionat în fața unui pacient ce prezintă edem unilateral şi durere cu sau fără cianoză la nivelul membrului respectiv.
- Confirmarea rapidă a diagnosticului prin metodele paraclinice amintite reprezintă o urgență, întrucât de precocitatea instituirii tratamentului depinde evoluția şi prognosticul pacientului.
- Riscul TVP este dat de complicația majoră care este embolia pulmonară.
- TVP aparent fără cauză obiectivă impune (mai ales dacă apare la sexul masculin) căutarea unei neoplazii, TVP paraneoplazică precedând adesea manifestările clinice ale neoplaziei subiacente (de obicei cancer gastric, pulmonar, pancreatic) sau a unei eventuale trombofilii (în cazul TVP apărute la persoane tinere, femei însărcinate cu avorturi repetate în antecedente).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*2012; 141 (suppl 2): e351S–e418S.
2. Bagot CN, Arya R.Virchow and his triad: A question of attribution. *Br J Haematol* 2008; 143 (2): 180–9.
3. Braunwald E: *HeartDisease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th, edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. Copyright 2000. editura M.A.S.T.
4. Costache II.*Curs de cardiologie-diagnostic şi tratament*. Editura PIM, Iasi, 2010.
5. *Compendiu de Ghiduri ESC Prescurtate. Medicină Cardiovasculară*. Editura Media Med Publicis, Bucureşti 2009.
6. Gherasim L. (sub redacția). *Medicină Internă – Bolile cardiovasculare şi metabolice*.vol II, Editura Medicală, Bucureşti, 2004.
7. Georgescu G, Arsenescu C.*Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore*.Ed.Polirom, Iaşi, 2001.
8. Ginghină C. (sub redacția) *Mic Tratat de cardiologie*. Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2010.
9. *Harrison´s Principles of InternalMedicine*,12th editionMcGraw Hill Inc, 1991.
10. de Jong PG, Coppens M, Middeldorp S. Duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Balancing benefits and harms on the long term. *Br J Haematol* 2012; 158 (4): 433–41.
11. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM.Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. *Crit Care Med* 2010; 38 (suppl 2): S3–S9.
12. Owings JT. Management of venous thrombo embolism. *ACS Surgery*. American College of Surgeons. 2005. Retrieved 16 January 2012.
13. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: What we know and what we are doing. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (1): 11–9.
14. Scarvelis D, Wells P. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175 (9): 1087–92.

TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

CONSIDERAȚII GENERALE

Embolia pulmonară (EP) şi **tromboza venoasă profundă** (TVP) reprezintă două tipuri de prezentare clinică ale **tromboembolismul venos** (TEV) şi au în comun aceeaşi factori predispozanți, deseori EP fiind consecința TVP.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Tromboembolismul pulmonar (TEP) rezultă dinembolizarea în arterele pulmonare (cu obstrucția consecutivă a acestora), a trombilor ce provin de cele mai multe ori din sistemul venos profund sau, mai rar, de la nivelul cordului drept. Rar, trombii se pot forma in situ chiar în arterele pulmonare.

Ghidul ESC 2008 sugerează înlocuirea clasificării anterioare care includea termeni considerați „înşelători" precum embolie "masivă", "submasivă" şi "non-masivă" cu o clasificare bazată pe nivelul estimat al riscului de deces precoce prin EP, evaluată prin prezența unor markeri de risc precum disfuncția ventriculului drept (estimată prin CT sau ecocardiografic) şi biomarkerii de leziune miocardică (troponine, BNP/proNT-BNP). Evaluarea clinică imediată la patul bolnavului pentru a identifica prezența sau absența markerilor clinici permite stratificarea în **EP cu risc înalt** şi **EP cu risc non-înalt** (tabel I), clasificare care trebuie aplicată şi la pacienții cu suspiciune de EP, ajutând la selectarea strategiei de diagnostic şi de management inițial.Prezența şocului sau a hipotensiunii arteriale în cazul emboliei pulmonare identifică pacienții cu un risc înalt de deces precoce.

Noul Ghid ESC 2014 include indicele de severitate al emboliei pulmonare (PESI) în clasificarea pacienților în funcție de riscul de deces precoce. De reținut că în cazul pacienților cu risc înalt (cu şoc sau hipotensiune arterială) nu este necesară calcularea scorurilor PESI sau sPESI şi nici efectuarea altor teste de laborator.

Utilizând **PESI – versiunea originală** se descriu următoarele clase: **clasa I**: ≤ 65 puncte – risc foarte redus de mortalitate la 30 zile (0-1.6%); **clasa II**: 66-85 puncte: risc redus de mortalitate (1.7-3.5%); **clasa III**: 86-105 puncte: risc moderat de mortalitate (3.2-7.1%); **clasa IV**: 106-125 puncte: risc înalt de

mortalitate (4.0-11.4%); **clasa IV**: peste 125 puncte: risc foarte înalt de mortalitate (10.0-24.5%). Utilizând **PESI – versiunea simplificată** estimarea riscului este mai tranşantă: sPESI = 0 puncte: riscul de mortalitate la 30 zileeste 1.0% iardacăsPESIeste≥ 1 riscul de mortalitate la 30 zile este 10.9%.

Tabelul I. Clasificarea pacienților cu embolie pulmonară în funcție de riscul de deces precoce

Risc de deces precoce		Parametrii şi scorurile de risc			
		Şoc sau hipotensiune arterială	PESI clasa III-V sau sPESI>1	Semne imagistice de disfuncție VD	Biomarkeri cardiaci
Risc înalt		+	(+)	+	(+)
Risc	Intermediar înalt	-	+	ambele +	
	Intermediar redus	-	+	una + / ambele -	
Risc redus		-	-	evaluare opțională: ambele -	

Legendă: PESI - Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI - simplified Pulmonary Embolism Severity Index; VD - ventriculdrept.

Tabelul II. Indicele de severitate al emboliei pulmonare (PESI, sPESI)

Componente	PESI – versiunea originală	sPESI – versiunea simplificată
Vârstă	vârsta în ani	1 punct (dacă > 80 ani)
Sex masculin	+ 10 puncte	-
Cancer	+ 30 puncte	1 punct
Insuficiență cardiacă cronică	+ 10 puncte	1 punct
Afecțiune pulmonară cronică	+ 10 puncte	
Frecvența cardiacă ≥ 100 bpm	+ 20 puncte	1 punct
Tensiunea arterială sistolică < 100 mmHg	+ 30 puncte	1 punct
Frecvența respirațiilor > 30 rpm	+ 20 puncte	-
Temperatura < 36^0C	+ 20 puncte	-
Status mental alterat	+ 60 puncte	-
Saturația oxihemoglobinei arteriale < 90%	+ 20 puncte	1 punct

Legenda: bpm bătăi per minut; rpm respirații per minut.

În cazul pacienților care nu sunt în clasa de risc înalt, utilizarea scorurilor validate de predicție clinică a riscului (PESI sau sPESI) permite diferențierea pacienților cu risc intermediar (pentru care este necesară internarea în spital, administrarea tratamentului anticoagulant şi chiar, în cazul riscului intermediar înalt, a reperfuziei de salvare) de cei cu risc redus la care se poate decide externarea precoce şi administrarea ambulatorie a tratamentului. În cazul pacienților cu risc intermediar, evaluarea disfuncției ventriculului drept prin ecocardiografie sau computer-tomografie şi a leziunilor miocardice prin biomarkerii de laborator permit diferențierea unor subcategorii de risc **intermediar-înalt** şi **intermediar-redus**.

În majoritatea cazurilor sursa TEP este tromboza venoasă profundă de la nivelul membrelor inferioare (90% din cazuri);mai rar, tromboza de venă cavă inferioară – care rezultă de obicei din extensia trombozei femuroiliace;trombozele venoase din bazin (periuterine, periprostatice);trombii din cordul drept (sub 10% din cazuri).

Factori precipitanți: contracții musculare bruşte, manevre care cresc brusc presiunea venoasă (tuse, strănut, defecație), mers, manevre de reducere a unei fracturi, masaj etc.

Factorii determinanți sunt aceeaşi întâlniți în TVP (**triada lui Virchow**): staza venoasă, leziunea parietală şi hipercoagulabilitatea.

Factorii de risc pentru TEP:

- vârsta peste 60 de ani;
- imobilizare prelungită la pat (peste 3-5 zile);
- insuficiența cardiacă cu stază periferică importantă;
- infarctul miocardic acut în absența tratamentului anticoagulant;
- neoplazii;
- intervenții chirurgicale laborioase, de durată, pe abdomen sau micul bazin;
- intervenții ortopedice pe femur sau şold;
- sarcina şi perioada postpartum precoce;
- consumul de contraceptive cu estrogeni;
- obezitatea;
- antecedente de TVP sau TEP;
- tulburări de coagulare: deficit de antitrombină III, anticorpi antifosfolipidici.

PATOGENIE

Consecințele hemodinamiceprincipale ale unui episod tromboembolic pulmonar sunt urmarea creşterii bruşte a rezistenței vasculare (când embolii obstruează mai mult de 30-50% din patul arterial pulmonar) până la un nivel ce depăşeşte capacitatea de adaptare a ventriculului drept (VD). Există posibilitatea ca pacientul să instaleze moarte subită (deseori prin activitate electrică fără puls), sincopă şi/sau hipotensiune arterială ce poate evolua spre şoc sau deces datorat insuficienței VD. Debitul cardiac sistemic poate fi redus prin deplasarea spre dreapta a septului interventricular cu apariția disfuncției diastolice a ventriculului stâng (VS). Stimularea inotropă şi cronotropă compensatorie poate fi insuficientă pentru menținerea funcției VD pe termen lung, chiar şi în absența unor noi episoade embolice, ceea ce contribuie la ischemie şi disfuncție şi pot iniția un cerc vicios cu rezultat fatal. La aproximativ o treime dintre pacienți, şuntul dreapta-stânga printr-un foramen ovale patent (indus de un gradient de presiune inversat între cele două atrii), poate determina hipoxemie severă şi risc crescut de embolie paradoxală şi accident vascular cerebral.

Tulburările fiziopatologice consecutive TEP sunt, deci, în principal respiratorii şi hemodinamice.

Consecințele respiratorii sunt:

- apariția unui spațiu „mort” intrapulmonar (zone fără perfuzie, dar cu ventilație păstrată);
- bronho- şi pneumoconstricția în zona afectată;
- reducerea producției şi activității surfactantului alveolar în zona afectată;
- hipoxemia arterială cu scăderea saturației de oxigen.

Manifestarea clinică principală legată de aceste fenomene este dispneea cu tahipnee.

Consecințele hemodinamice:

- apariția hipertensiunii pulmonare acute;
- supraîncărcarea acută prin presiune a cavităților drepte ale cordului;
- hipotensiunea arterială şi şocul cardiogen;
- afectarea perfuziei coronariene.

DIAGNOSTIC

Semnele clinice, simptomele şi testele de laborator de rutină nu permit excluderea sau confirmarea EP acut, având însă rol în creşterea gradului de sus-

piciune (analiza bayesiană în cadrul raționamentului clinic). Cunoaşterea factorilor predispozanți ai TVP este esențială în evaluarea probabilității prezenței EP.

a. Clinic

Suspiciunea de EP este formulată (în 90% din cazuri) pe baza simptomelor clinice: dispnee, durere toracică şi sincopă, iar în cazurile cele mai severe pot fi prezente şocul şi hipotensiunea arterială. Durerea toracică de tip pleuritic, combinată sau nu cu dispnee, reprezintă unul dintre simptomele cel mai frecvent întâlnite la debutul EP. Uneori asociază durere retrosternală ce mimează angina pectorală, dar reflectă de fapt ischemia ventriculului drept.

Cel mai frecvent utilizate reguli de predicție clinică a diagnosticului de embolie pulmonară sunt scorurile Wells şi Geneva revizuită, reguli simple, standardizate, bazate în totalitate pe variabile clinice.

Tabelul III. Reguli de predicție clinică a EP: scorul Wells şi scorul Geneva revizuit

Scorul Geneva revizuit		**Scorul Wells**	
Variabile	**Punctaj**	**Variabile**	**Punctaj**
Factori predispozanți		**Factori predispozanți**	
Vârsta > 65 ani	+1		
TVP şi EP în antecedente	+3	TVP şi EP în antecedente	+1.5
Intervenție chirurgicalăşi fractură în ultima lună	+2	Intervenție chirurgicală sau imobilizare	+1.5
Malignitate activă	+2	Cancer	+1
Simptome		**Simptome**	
Durere unilaterală la nivelul membrului inferior	+3		
Hemoptizie	+2	Hemoptizie	+1
Semne clinice		**Semne clinice**	
Frecvența cardiacă		Frecvența cardiacă	
75-94 bpm	+3	>100 bpm	+1.5
≥ 95 bpm	+5		
Durere la palpare la nivelul membrului inferior sau edem unilateral	+4	Semne clinice de TVP	+3
		Raționament clinic	
		Puțin probabil un alt diagnostic alternativ față de EP	+3

Probabilitate clinică	Total	Probabilitate clinică (3 nivele)	Total
Joasă	0-3	Joasă	0-1
Intermediară	4-10	Intermediară	2-6
Înaltă	≥ 11	Înaltă	≥ 7
		Probabilitate clinică (2 nivele)	
		EP puțin probabilă	0-4
		EP probabilă	> 4

Embolia pulmonară cu risc înalt este cea mai gravă formă de EP, întâlnită mai ales în serviciile de chirurgie, ortopedie şi ginecologie. În 50% din cazuri se soldează cu deces în prima oră de la debut.Realizează tabloul clinic de cord pulmonar acut, expresia la rândul său a HTP acute obstructive.Debutul este brusc (de obicei la un pacient cu condiție favorizantă pentru EP – ex. operat recent, cu TVP), prin unul sau mai multe din următoarele simptome şi semne:

- durere toracică violentă;
- dispnee severă, persistentă, cu tahipnee (ce poate masca durerea);
- frecvența respirațiilor peste 30/minut;
- cianoză de tip central, asociind şi o componentă periferică de stază;
- sincopa – poate fi uneori prima şi singura manifestare, urmată de moarte subită;
- moartea subită survine în cadrul unui tablou de şoc cardiogen grav.

Examenul fizic relevă:

- prezența semnelor de debit cardiac scăzut, până la şoc cardiogen, cu sau fără semne de insuficiență cardiacă dreaptă acută;
- bolnavul este palid (prin vasoconstricție), cu tegumente reci, transpirate, cianoză la extremități;
- sunt prezente semne de hipoperfuzie cerebrală (agitație, confuzie, somnolență, până la comă uneori);
- semne de hipoperfuzie renală: oligurie sau anurie;
- TA scăzută, uneori nemăsurabilă;
- puls filiform, uneori puls paradoxal;
- jugulare turgescente care proemină în inspir (semn Kussmaul);
- examenul aparatului respirator este sărac, în discrepanță cu severitatea dispneeii: murmur vezicular diminuat pe o anumită arie pulmonară, alteori semne de bronhospasm localizat;

- examenul cordului: tahicardie cu ritm de galop drept, pulsații palpabile ale VD în epigastru, sufluri la tricuspidă sau la pulmonară;
- hepatomegalie de stază.

Infarctul pulmonar se caracterizează prin următoarele elemente clinice apărute la un pacient cu TVP sau alți factori de risc pentru EP:

- durerea cu caracter pleural, accentuată de inspirul profund asociată cu
- dispnee aparent nemotivată;
- hemoptizia – redusă cantitativ, cu sânge roşu inițial, ulterior brun-negricios;
- febra – nu depăşeşte 38ºC.

Examenul fizic poate fi normal sau poate obiectiva:

- raluri (sub)crepitante localizate sugerând condensarea pulmonară;
- semne de revărsat pleural mic/mediu;
- bronhospasm localizat.

O EP poate agrava o insuficiență cardiacă preexistentă.

Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (pulmonul tromboembolic) este rezultatul unor tromboembolii recurente interesând vasele pulmonare de obicei de calibru mic. Este admisă şi tromboza in situ. În evoluție se constituie un tablou clinic de HTP severă, tradus prin dispnee cu accentuare progresivă (până la eforturi minime), dureri toracice (cu caracter anginos), fatigabilitate, sincope. Progresiv se instalează cianoza. Toate aceste simptome contrastează cu examenul pulmonar care este normal şi cu absența unei boli cardiace definite.

La unii pacienți în antecedente există unul sau mai multe episoade de TVP cu sau fără sindrom posttrombotic.Boala evoluează spre insuficiență cardiacă dreaptă şi, mai ales în lipsa tratamentului, spre deces.

b. Explorări paraclinice

De reținut! Diagnosticul oricăreia dintre formele de TEP este în primul rând clinic, explorările paraclinice având rolul de a confirma ipoteza clinică!

• **Electrocardiograma** – poate fi normală în formele medii şi mici; în formele importante apar semne de suprasolicitare a cavităților drepte: axa QRS la dreapta (peste + 90º), HVD, BRD incomplet sau complet, deplasarea zonei de tranziție spre derivațiile precordiale stângi (aspect rS până în V_4-V_5, aspect $S_1S_2S_3$); tahicardie sinusală persistentă sau chiar tahiaritmii supraventriculare; unde T negative în precordialele drepte V_1-V_4 asociate sau nu cu BRD, aspect

QR în V_1, aspectul clasic $S_1Q_3T_3$ şi „P pulmonar”.Semnele electrocardiografice de suprasolicitare ventriculară dreaptă pot fi utile mai ales dacă sunt nou apărute.

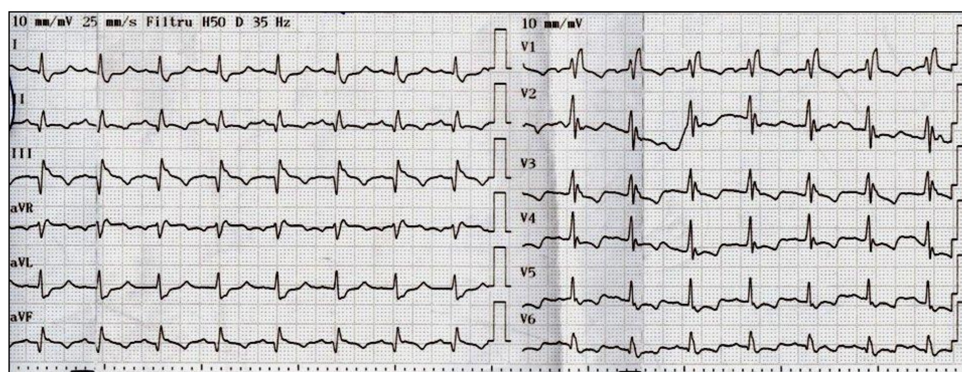


Fig. 1. Electrocardiograma în embolia pulmonară: aspect $S_1Q_3T_3$, bloc de ram drept major. Aspect de „pseudo-infarct” miocardic inferior.

• **Examenele de laborator:** sunt nespecifice, dar contribuie la confirmarea diagnosticului într-un anumit context clinic, ajutând şi la diagnosticul diferențial:

- hemoleucograma – leucocitoză moderată (10000/mmc) cu formulă normală;
- uneori sindrom biologic de inflamație prezent, dar modest (VSH moderat crescut, alfa 2 globuline, fibrinogen);
- LDH, TGO şi bilirubina – crescute;
- produşii de degradare ai fibrinei intens prezenți – cu valoare diagnostică;
- D-dimerii crescuți peste 500 ng/ml – valoarea lor permite şi urmărirea eficienței tratamentului. D-dimerii plasmatici sunt produşi de degradare ai fibrinei. Nivelurile plasmatice de D-dimeri cresc în prezența unui tromb format acut, consecutiv activării simultane a proceselor de coagulare şi fibrinoliză. Întrucât un nivel normal al D-dimerilor plasmatici reflectă improbabilitatea existenței unei TVP sau al unei EP, se poate considera că această determinare are o importantă valoare predictivă negativă (VPN). Specificitatea fibrinei pentru TVP este redusă, ea fiind produsăşi într-o altă mare varietate de condiții (neoplaziile, inflamațiile, infecțiile, necrozele, disecția de aortă, sarcina), ceea ce conferă D-dimerilor o valoarea predictivă pozitivă (VPP) scăzută.
- determinarea gazelor sanguine: hipoxemie cu normo-sau hipercapnie.

c. Metode imagistice

Examenul radiologic toracic – poate obiectiva o multitudine de semne mai ales în EP medie cu infarct pulmonar, dar acestea trebuie interpretate în context clinic: aspect de condensare cu aspect triunghiular sau atelectazie, revărsat pleural, ascensiunea unui hemidiafragm (semn Fleischer), oligohemie focală - regiune hipertransparentă (semn Westermark), hiperemie în pulmonul controlateral, dilatarea arterei pulmonare unilateral cu întreruperea bruscă a vaselor juxtahilar, dilatarea VD, dilatarea venei azygos şi a venei cave superioare, dilatarea VS.Radiografia toracică poate fi foarte utilă în excluderea altor cauze de dispnee şi durere toracică.

Ecocardiografia obiectivează suprasolicitarea cavităților drepte, dilatarea trunchiului arterei pulmonare, creşterea gradientului VD-AD şi a presiunii în artera pulmonarăşi reprezintă o modalitate utilă în identificarea consecințelor indirecte ale emboliei pulmonare:

- cea mai frecvent întâlnită este dilatarea VD;
- creşterea raportului VD/VS peste 0.6 (sensibilitate 85%, specificitate 80%);
- prezența regurgitării tricuspidiene (sensibilitate 50-93%, specificitate 90%);
- rar (4%) se evidențiază trombul arterial.

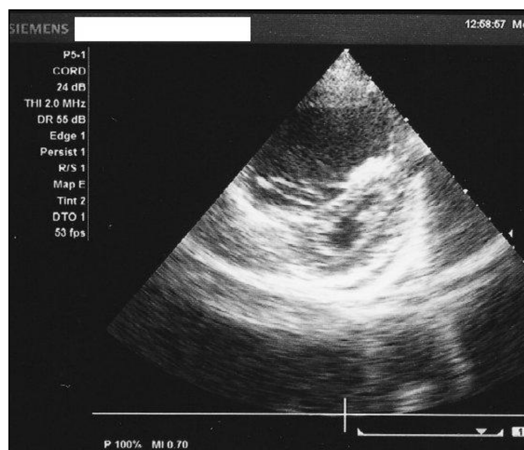


Fig. 2. Dilatarea ventriculului drept cu apariția semnului „D” prin deplasarea spre stânga a septului interventricular.



Fig. 3. Ecocardiografie transesofagiană: trombîn tranzit cu aspect serpiginos („mulajul” unei vene profunde de la membrele inferioare) în interiorul atriului drept.

Ecografia la patul bolnavului este utilă în managementul de urgență. Un rezultat negativ nu poate însă exclude EP. Criteriile ce au avut la bază atât perturbarea ejecției ventriculului drept (semnul „60-60” reprezentat de timpul de ascensiune la ejecția VD < 60 ms în prezența unui gradient de presiune estimat pe fluxul de regurgitare tricuspidiană> 60mmHg) cât şi deprimarea contractilității peretelui liber a VD comparativ cu apexul acestuia (semnul McConnell), par a avea o valoare predictivă pozitivă mai mare chiar în cazul în care există boli respiratorii asociate.Ecocardiografia transesofagiană poate confirma diagnosticul în marea majoritate a cazurilor, evidențiind trombembolismul bilateral în arterele pulmonare centrale şi a trombilor la nivelul cordului drept la pacienții cu deteriorare hemodinamică.

Tomografia computerizată - permite vizualizarea directă a embolului într-o arteră pulmonară.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie (macroagregate de serum albumină marcate cu Tc 99m, Cr 51 sau I 131) – obiectivează zonele fără perfuzie care apar ca arii reci. Când sunt multiple, bilaterale sugerează un TEP recurent. Scintigrama de ventilație este normală.

Arteriografia pulmonară – este standardul de aur în diagnosticul TEP. Precizează localizarea şi extensia leziunilor tromboembolice. Completată cu cateterismul cordului drept arteriografia evaluează consecințele hemodinamice ale TEP.

Examenul Doppler venos pentru obiectivarea TVP care constituie cauza TEP.

Diagnosticul diferențial al TEP se face cu:

a. **afecțiuni pulmonare sau pleuropulmonare acute:**pneumonii, bronhopneumonii, obstrucție bronşică acută, atelectazii, astm bronşic în criză, pleurezie sau pleuropericardită, abces pulmonar, pneumotorax.

b. **afecțiuni cardiace:**edem pulmonar acut, infarct miocardic acut, tamponadă pericardică, miocardită, cord pulmonar cronic decompensat, disecție de aortă.

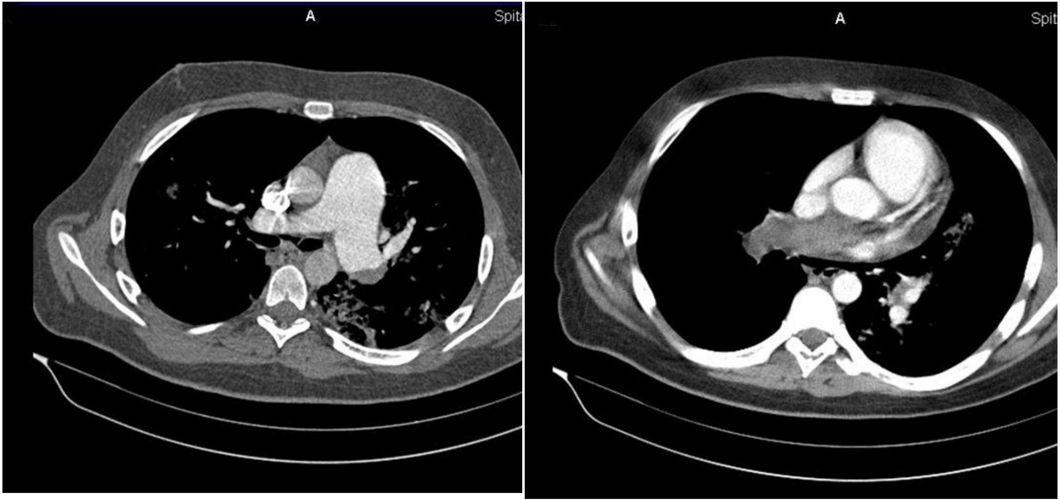


Fig. 4. Examen computer-tomografic: ocluzie parțială a arterei pulmonare stângi şi ocluzie cvasicompletă a arterei pulmonare drepte.

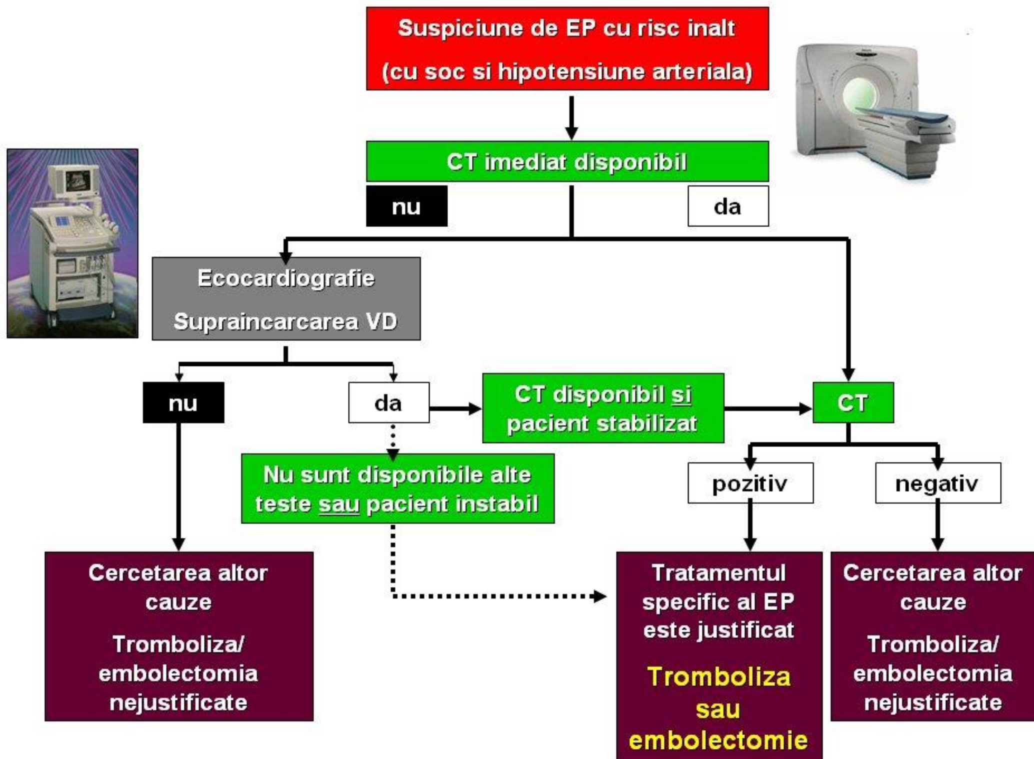


Fig.5 Sinteza diagnosticului: algoritm diagnostic în cazul pacienților cu suspiciune de EP cu risc înalt.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică

Tratamentul TEP este profilactic şi curativ.

Tratamentul profilactic este de importanță deosebită şi presupune:

- tratamentul corect al trombozelor venoase profunde;
- profilaxia TV la persoanele cu risc trombogen(ex. intervenții chirurgicale la persoane cu istoric recent de TVP sau TEP, intervenții chirurgicale pe abdomen, pelvis, şold, chirurgia ortopedică).

Metode folosite pentru profilaxia TVP şi TEP:

1) Combaterea stazei venoase:
   - mobilizare precoce, mişcări active şi/sau pasive;
   - compresie externă: masaj manual, ciorap elastic, compresie pneumatică intermitentă;
   - stimulare electrică a muşchilor membrelor inferioare (intraoperator);
   - substanțe venoconstrictoare – puțin utilizate.
2) Scăderea coagulabilității sanguine:
   - anticoagulante: heparine, anticoagulante cu greutate moleculară mică;
   - dextrani;
   - antiagreganteplachetare.
3) Prevenirea leziunilor parietale venoase:
   - selectarea unor intervenții chirurgicale mai puțin traumatizante.

Tratamentul curativ este medical şi chirurgical

Obiective:

- prevenirea morții subite în EP masivă;
- prevenirea extensiei TVP şi a embolismului pulmonar recurent;
- diminuarea tulburărilor fiziopatologice şi a manifestărilor clinice produse de episodul acut;
- prevenirea apariției HTP embolicecronice.

b. Farmacologică

Pacientul va fi tratat într-o secție de terapie intensivă (USTACC/USTICC).

Metode:tratamentul trombolitic;tratamentul anticoagulant;tratamentul general.

1) Tratamentul trombolitic:

Indicații: terapie inițială în EP cu tulburări hemodinamice importante (sincopă, şoccardiogen) sauîn cazul lipsei de ameliorare clinică într-o EP cu risc înalt tratată inițial cu anticoagulant.

Contraindicațiile sunt aceleaşi ca şi în cazul trombolizei din infarctul miocardic acut, cu mențiunea că în cazul riscului înalt / amenințării vitale toate contraindicațiile devin relative. Există experiență pozitivă cu streptokinază (SK), urokinază(UK) şi cu activatorul tisular al plasminogenului (rtPA).În studiu: tenecteplazaşi reteplaza.

SK se administrează astfel: încărcare 250 000UI i.v. în 30 minute, apoi perfuzie i.v. 100000 UI pe oră, 12-24 ore sau în regim accelerat 1.5 milioane UI în 2 ore. Pentru rt-PA doza este 100 mg i.v. în 2 ore sau 0.6 mg/kg în 15 minute (doza maximă 50 mg). Pentru UK - încărcare 4400 UI/kg i.v. în 10 minute, urmată de perfuzie i.v. 4400UI/kg/oră pentru 12-24 ore.

Medicația trombolitică va fi urmată de administrarea heparinei nefracționate.

2) **Tratamentul anticoagulant** – începe cu heparină (considerat anticoagulantul de bază în tratamentul TEP), urmat de anticoagulante orale 3-6 luni, uneori toată viața.

Heparina previne extensia trombozei secundare în vasul pulmonar embolizat, previne creşterea în dimensiuni a trombusului venos şi TEP recurent.

Tabelul IV. Regimurile de administrare subcutanată a heparinelor cu greutate molecularămică(LMWH) şi a fondaparinei aprobate pentru tratamentul emboliei pulmonare

	Doza	**Interval**
Enoxaparina	1,0 mg/kg sau 1,5 mg/kg	La fiecare 12 ore O administrare pe zi
Tinzaparina	175 UI/kg	O administrarepezi
Dalteparina	100 UI/kg sau 200 UI/kg	La fiecare 12 ore O administrare pe zi
Nadroparina	86 UI/kg sau 171 UI/kg	La fiecare 12 ore O administrare pe zi
Fondaparina	5 mg (greutate corporală<50 kg) 7,5 mg (greutatea corporală 50-100kg) 10 mg (greutateacorporală>100 kg)	O administrarepezi

Este preferată administrarea heparinei sub formă de bolus intravenos (5000 UI), urmat de perfuzie continuă i.v. 1000-1300UI/oră, sub controlul aPTT (timpul parțial de tromboplastină activată trebuie să crească de 1,5 - 2,5 ori față de valoarea inițială); durata heparinoterapiei este 7-10 zile, după care se continuă cu anticoagulantul oral. Rezultatele obținute cu heparinele cu greutate moleculară mică sunt încurajatoare ca şi în cazul administrării Fondaparinux.

Tratamentul anticoagulant oral (acenocumarol - Trombostop/ Sintrom sau warfarină) se continuă, după caz până la 3-6 luni, sub controlul indicelui de protrombină (INR: limite 2.0-3.0). Noile anticoagulante orale (NOAC) sau, cum mai sunt numite, anticoagulantele orale directe (DOAC) prezintă numeroase diferențe față de predecesoarele lor: doze fixe, debut rapid al acțiunii, puține interacțiuni cu alimente sau medicamente şi lipsa monitorizării de laborator a coagulării. Ghidul actual menționează utilizarea NOAC în tratamentul emboliei pulmonare fără şoc sau hipotensiune arterială (cu risc intermediar sau redus). Rivaroxabanul (15 mg x 2/zi, 3 săptămâni, urmat de 20 mg/zi) şi apixabanul (10 mg x 2/zi, 7 zile, urmat de 5 mg x 2/zi) sunt recomandate ca alternative la combinația anticoagulantului parenteral cu antivitaminele K. Dabigatranul (150 mg x 2/zi; 110 mg x 2/zi la pacienții cu vârsta peste 80 ani sau la cei care primesc concomitent verapamil) este recomandat după tratamentul parenteral din faza acută ca alternativă a tratamentului anticoagulant, cu aceeaşi indicație fiind propus şi edoxabanul pentru care sunt în desfaşurare procedurile de aprobare în Uniunea Europeană. Niciunul dintre DOAC (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban) nu este recomandat la pacienții cu afectare renală severă şi încă nu a fost identificat antidotul acestor anticoagulante.

În anumite situații durata tratamentului anticoagulant este nelimitată: TEP cu multiple recurențe, HTP cronică tromboembolică, TEP survenit pe o insuficiență cardiacă refractară, prezența unor factori de risc pentru TEP necorectabili (deficit de proteină C sau S, anticorpi antifosfolipidici).

Contraindicații generale ale administrării anticoagulantelor:

- pacient necompliant (alcoolism, boli psihice);
- imposibilitatea urmăririi tratamentului (control de laborator);
- sarcina în trimestrul I şi perinatal (este posibilă administrarea heparinei, inclusiv formele cu GM mică);
- iminența de avort;
- sângerări active, diateze hemoragice;

- insuficienţa hepatică şi renală (pentru antivitaminele K);
- hemoragie cerebrală recentă;
- infarct cerebral (risc de transformare hemoragică);
- anevrism cerebral;
- endocardita bacteriană (cu excepția situației când pacientul este protezat valvular);
- disecția de aortă;
- HTA severă cu TAS peste 200 mmHg şi TAD peste 110 mmHg;
- pericardita sero-hemoragică;
- intervenții chirurgicale recente pe ochi, creier, măduva spinării.

3) **Măsurile generale de tratament** includ, după caz:

- oxigenoterapia pe mască sau pe sondă nazală – pentru corectarea hipoxiei;
- echilibrare hemodinamică – încărcare volemică, substanțe inotrop pozitive (dopamină, dobutamină);
- calmarea durerii şi anxietății;
- antibioterapie – în caz de infarct pulmonar suprainfectat sau stare septică;
- bronhodilatatoare;
- antiaritmice.

c. Intervențională

- embolectomia pe cateter sau fragmentarea trombilor pulmonari arteriali proximali pot fi luate în considerație ca o alternativă a tratamentului chirurgical la pacienții cu risc înalt la care tromboliza este contraindicată în mod absolut sau a eşuat.
- întreruperea venei cave inferioare (plasare de filtre) în TEP recurent sub tratament anticoagulant adecvat sau când există contraindicații pentru anticoagulare.

d. Chirurgicală

Embolectomia pulmonară chirurgicală este o alternativă terapeutică recomandată la pacienții cu EP cu risc înalt la care tromboliza este contraindicată în mod absolut sau a eşuat.

PROGNOSTIC

- depinde de forma de TEP, prezența sau absența unei afectări cardiorespiratorii anterioare, recurența tromboemboliilor, precocitatea diagnosticului şi a tratamentului corect;
- în TEP cu risc intermediar şi mic evoluția este în general favorabilă sub tratament anticoagulant corect. În unele situații însă TEP recurent poate constitui factor de agravare al unei insuficiențe cardiace preexistente;
- în EP cu risc înalt evoluția este extrem de gravă de la început cu posibilitatea producerii decesului în prima oră, însă dacă pacientul supraviețuieşte accidentului inițial şansele ca evoluția să fie favorabilă cresc;
- indiferent de forma clinică de TEP recurențele sunt oricând posibile;
- unele forme de TEP recurent evoluează cu HTP embolicăcronică.

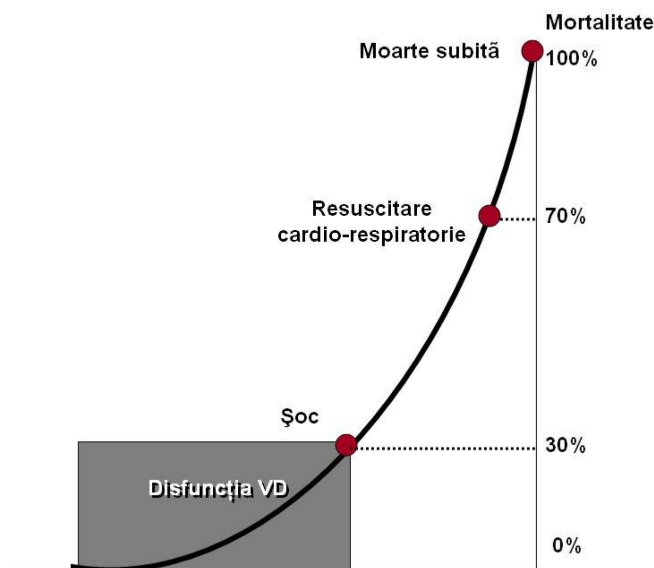


Figura 6. Prognosticul EP funcție de debutul clinic
(după Wood et al. Chest 2002; 121; 877-905).

MESAJE FINALE

- Cunoaşterea factorilor predispozanți este esențială în evaluarea probabilității prezenței EP.
- Tratamentul profilactic este de importanță deosebită iar tratamentul curativ constă din tromboliză, tratament anticoagulant şi mai rar tratament chirurgical sau intervențional.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J RespirCrit Care Med* 2005; 172: 1041–1046.
2. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, YusenRD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383–1389.
3. Karila L (red.). *Le Book des ECN*. Ed. La Revue du praticien 2011 (ediția în limba română redactor Elena Adriana Roşu, Ed. Medicală Universitară Iuliu-Hațieganu, Cluj Napoca 2011).
4. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JSR, Huisman M, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack Ch, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Noordegraaf AV, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283
5. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, KupattCh, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petriş A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-11.
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.
7. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.

CAPITOLUL III

BOLI DE SÂNGE

ANEMIA HIPOCROMĂ FERIPRIVĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Mai mult de un sfert din populația mondială este anemică şi în aproape jumătate din cazuri cauza anemiei este deficiența de fier, prevalența cea mai mare fiind înregistrată la copiii preşcolari şi la femei. În acest context, profilaxia şi tratamentul carenței de fier este în mod evident o problemă majoră de sănătate publică, în special în țările cu populație săracă. În țările dezvoltate, prevalența anemiei feriprive este de 2-5% în populația adultă.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Anemia se defineşte ca scăderea cantității de hemoglobină (Hb) sub limita inferioară a intervalului de normalitate corespunzător unui individ de o anumită vârstă şi sex.

Organizația Mondială a Sănătății defineşte anemia la populația adultă ca o scădere a valorii hemoglobinei < 13 g/dl la bărbați, < 12 g/dl la femei, cu excepția gravidelor la care valoarea limită este de 11 g/dl.

Anemiile hipocrome pot fi consecința:

• tulburărilor în metabolismul fierului:
-anemia prin deficiență de fier (feriprivă);
-anemia din bolile cronice;

• tulburărilor în sinteza porfirinelor şi a hemului:
-anemia sideroblastică;

• tulburărilor în sinteza globinei:
-talasemii;
-hemoglobinopatii caracterizate prin hemoglobine instabile.

Echilibrul dintre aportul de fier şi nevoile fiziologice ale organismului este unul foarte fragil, orice reducere a aportului sau creştere a pierderilor de fier putând duce la deficit. În timp ce **pierderile menstruale** reprezintă principala cauză de anemie feriprivă la femeile în pre-menopauză, **sângerările digestive** ocupă locul întâi în clasamentul cauzelor de anemie feriprivă la femeile aflate la menopauză şi la bărbați (Tabelul I).

Tabelul I. Principalele cauze de anemie feriprivă

Cauze ale anemiei feriprive	Prevalența
Pierderi digestive oculte	
Cauze frecvente	
- utilizarea Aspirinei sau a altor AINS	10–15%
- carcinom colonic	5–10%
- carcinom gastric	5%
- ulcer gastric benign	5%
- angiodisplazia	5%
Cauze rare	
- esofagite	2–4%
- carcinom esofagian	1–2%
- ectazie vasculară antrală	1–2%
- tumori ale intestinului subțire	1–2%
- carcinom ampular	<1%
Malabsorbția fierului	
Cauze frecvente	
- boala celiacă	4–6%
- gastrectomia	<5%
- colonizarea cu Helicobacter pylori	<5%
Cauze rare	
- rezecții intestinale	<1%
- proliferări bacteriene anormale	<1%
Pierderi de sânge non-digestive	
Cauze frecvente	
- menstruația	20–30%
- donarea de sânge	5%
Cauze rare	
- hematurie	1%
- epistaxis	1%
- hemodializă	<1%

De asemeni, trebuie să avem în vedere **aportul insuficient** (dietele deficitare: vegetarieni, nivel socio-economic scăzut) şi **situațiile fiziologice cu necesar crescut:** sugarii, copii, adolescenții, gravidele (în ultimele două trimestre de sarcină nevoile de fier cresc, ajungând la 5-6 mg/zi).

PATOGENIE

Anemia feriprivă este expresia balanței negative de durată a fierului şi a eritropoiezei în condițiile deficitului de fier.

Cea mai mare parte a fierului necesar eritropoiezei este reciclat de sistemul reticulo-endotelial pe seama hematiilor îmbătrânite. Transportul plasmatic al fierului este asigurat de transferină, o glicoproteină capabilă să fixeze doi atomi de fier. La nivelul măduvei hematoformatoare aceasta se leagă de receptorii specifici de la nivelul celulelor precursoare ale seriei roşii, este internalizată, iar în interiorul celulei complexul se desface, fierul fiind eliberat. Complexul transferină-receptor revine apoi la suprafața celulei, cu eliberarea în circulație a transferinei. La nivelul măduvei hematoformatoare fierul este utilizat la sinteza hemoglobinei, iar excedentul este stocat sub formă de feritină.

O altă formă de stocare a fierului este hemosiderina, un compus care rezultă în urma catabolizării feritinei în celulele sistemului reticuloendotelial. Fierul din feritină poate fi extras pentru a fi folosit la sinteza hemului, în timp ce fierul din hemosiderină nu este la fel de accesibil pentru satisfacerea nevoilor metabolice. Depozitele de fier ale organismului sunt localizate în măduva osoasă, splină, ficat (tabelul II).

Deoarece forma ionizată este toxică, fierul este legat de o proteină (transferina, feritina, hemosiderina) sau este înglobat în gruparea hem a unor hemoproteine (hemoglobină, mioglobină, citocromi). Fierul este prezent în enzimele respiratorii ale tuturor celulelor.

Pierderile fiziologice de fier sunt de aproximativ 1mg de fier/zi la bărbați (pierdere de fier prin celulele care se exfoliază de la nivelul tegumentelor şi al mucoaselor) şi de 2 mg de fier/zi la femei (se adaugă pierderile prin menstruație).

Tabelul II. Distribuția fierului în organism

Distribuția fierului în organism	*Conținutul în fier (mg)*	
	Bărbați (adult, 80 Kg)	Femei (adult 60 Kg)
Hemoglobină	2500	1700
Mioglobină/enzime	500	300
Fier legat de transferină	3	3
Depozite de fier	600-1000	0-300

Depozitele de fier sunt de aproximativ 600-1000 mg la bărbați şi de maxim 300 mg la femei, aceasta explicând prevalența crescută a anemiei feriprive la femeile în pre-menopauză.

Echilibrarea pierderilor se face pe seama fierului extras din alimente, cantitatea de fier extrasă fiind dependentă de tipul de alimente consumate şi de capacitatea de absorbție a intestinului subțire (fierul se absoarbe în intestinul subțire proximal). Fierul anorganic nu se absoarbe uşor, darfierul heminic, care provine din mioglobină (consum de carne), este facil absorbit.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe datele anamnestice, examenul clinic şi rezultatele investigațiilor paraclinice.

Anamneza furnizează o serie de informații cu privire la:

- obiceiurile alimentare (identificarea deficienței de aport);
- consumul de aspirină sau de alte AINS;
- AHC de anemie feriprivă (anomalii congenitale legate de absorbția fierului);
- AHC de carcinom colo-rectal;
- APP hematologice (talasemie, telangiectazii, anomalii ale hemostazei);
- statutul de donator;
- pierderi de sânge obiectivate de pacient.

a. Clinic

Consecințele **clinice** ale deficienței de fier sunt:

a) hematologice (datorate anemiei):

- paloare cutaneo-mucoasă;
- astenie fizică;

- scăderea capacității de efort;
- crampe la nivelul membrelor inferioare la urcatul scărilor;
- cefalee;
- vertij;
- tahicardie;
- suflu sistolic în focarul aortic (suflu funcțional);
- agravarea simptomelor bolilor respiratorii sau cardiace preexistente (ex.agravarea dispneei, scăderea pragului anginos, palpitații).

b) non-hematologice (sindromul carenței de fier):

- deficiențe cognitive şi intelectuale (reducerea atenției, a capacității de concentrare şi memorare, iritabilitate sau apatie);
- modificări la nivelul fanerelor: unghii friabile, fără luciu, cu striații longitudinale, plate (platonichie) sau excavate (koilonichie), păr friabil;
- modificări la nivelul mucoaselor:
    - • stomatită angulară (ulcerații sau ragade la unghiurile gurii);
    - • glosită atrofică (limbă depapilată). Clasic, depapilarea debutează la vârful şi pe marginile laterale ale limbii, avansând spre posterior şi central. Limba are un aspect roşu, neted şi lucios. Pacienții acuză usturimi la nivelul mucoasei bucale.
    - • disfagie pentru alimente solide (sindromul Plummer-Vinson); În anemia feriprivă de lungă durată apar proliferări subțiri ale țesutului esofagian sub formă de inel care blochează parțial transportul alimentelor prin esofag. Aceste extensii de mici dimensiuni ale țesutului esofagian normal conțin doar mucoasă şi submucoasă şi interesează predilect esofagul superior.
    - • gastrită atrofică, cu hipoaciditate;
    - • ozena (atrofie cronică a mucoasei nazale însoțită de cruste fetide);
- deficiențe imunologice (rezistență scăzută la infecții).

b. Explorări paraclinice

Diagnosticul anemiei feriprive este mai ales un diagnostic de laborator, care include determinarea următorilor parametri: hemoglobina, hematocritul, numărul de eritrocite şi de reticulocite, indicii eritrocitari (VEM, HEM, CHEM), sideremia (fierul seric), feritina serică (cel mai util test pentru evidențierea deficienței de fier deoarece valorile serice se corelează cu nivelul depozitelor totale de fier din organism), capacitatea totală de legare a fierului de către

transferină (CTLF), saturația transferinei, nivelul seric al receptorilor pentru transferină.

Examinarea frotiului de sânge periferic oferă informații cu privire la dimensiunea şi încărcarea cu hemoglobină a eritrocitului. Normocromia reprezintă colorația normală a hematiilor, zona centrală palidă ocupând 1/3 din diametrul celulei. Hipocromia defineşte o paloare a hematiilor, zona centrală palidă având dimensiuni sporite (până la stadiul de „hematii goale” = anulocite).

Dacă anemia este de severitate moderată, hematiile sunt microcitare dar nu şi hipocrome. Pe măsură ce anemia se agravează se instalează hipocromia, anizocitoza (variația în dimensiuni) şi poikilocitoza (variația în formă).

Rareori sunt necesare investigații suplimentare precum examenul măduvei osoase (obținută prin aspirare sau biopsie), în vederea evaluării rezervelor reticuloendoteliale de fier şi a sideroblaştilor (se utilizează metode histochimice).

Valori normale la adulți:

VEM = volum eritrocitar mediu: 82-92 fl;

HEM = hemoglobina eritrocitară medie: 27-33 pg;

CHEM = concentrația hemoglobinei eritrocitaremedii: 32-36 g/dl;

Reticulocite = 50.000-150.000/mmc (1-5% din nr de hematii);

Sideremie (fierul seric) - reprezintă fierul legat de transferină= 50-150 µg/dl;

CTLF (măsoară capacitatea totală de transport a transferinei)= 300-360 µg/dl;

Saturația transferinei = 30-50%;

Feritina serică = 50-150 µg/l la bărbați şi 15-50 µg/l la femei.

Anemia feriprivă este hipocromă şi microcitară.

Modificări ale parametrilor de laborator:

- hemoglobină, hematocrit, număr de eritrocite → scăzute;
- numărul de reticulocitele → normal sau scăzut;
- indicii eritrocitari: VEM (microcitoză), HEM, CHEM (hipocromie)→ scăzuți;
- reticulocite: normale sau scăzute;
- sideremia (fierul seric) → scăzut (<30 µg/dl);
- feritina serică → scăzută(< 15 µg/l);
- saturația transferinei → scăzută (<10%);
- CTLF→ crescută (>400 µg/dl);

- nivelul seric al receptorului pentru transferină → crescut.

Atunci când se evidenţiază deficitul de fier, anemia trebuie obligatoriu investigată, indiferent de severitatea ei. Cu cât valoarea hemoglobinei este mai scăzută, cu atât creşte probabilitatea ca anemia să fie secundară unei afecţiuni severe, de aici rezultând necesitatea efectuării rapide a investigaţiilor. Orice sângerare (sfera ORL, pulmonară, digestivă, urologică sau ginecologică) trebuie investigată prin metode specifice,cu scopul identificării cauzei şi al aplicării tratamentului corespunzător.

Diagnosticul diferenţial al anemiei feriprive se face cu alte anemii hipocrome şi microcitare.

1. Talasemiile

Sunt anemii care au ca substrat sinteza anormală a globinei. Atât alfa-cât şi beta-talasemia se asociază cu microcitoză şi hipocromie. Diagnosticul de talasemie poate fi suspicionat atunci când se identifică hematii „în ţintă" sau microcitoză şi hipocromie exagerate în raport cu gradul anemiei. Talasemia este confirmată prin electroforeza hemoglobinei.

2. Anemia din bolile cronice

Substratul acestei anemii este blocarea eliberării fierului din sistemul reticulo-endotelial de către mediatori ai inflamaţiei.

Tabelul III. Diagnosticul diferenţial între anemia feriprivă şi anemia din bolile cronice:

Investigaţia	Rezultate	
	Anemia feriprivă	Anemia din bolile cronice
Fe seric	↓	↓
Feritina serică	↓	↑
CTLF	↑	↓
Saturaţia transferinei	↓	↓ sau normală

3. Anemia sideroblastică

Substratul acestei anemii este un defect al funcţiei mitocondriale. Diagnosticul diferenţial este simplu deoarece sideremia şi feritina serică sunt normale sau crescute. Acumularea excesivă de fier determină apariţia sideroblaştilor inelari.

Un algoritm simplu, care se bazează pe determinarea feritinei serice şi a proteinei C reactive (PCR), poate orienta rapid diagnosticul în caz de anemie microcitară:

- anemia prin deficiență de fier - feritină serică ↓; PCR normală;
- anemia inflamatorie (din bolile cronice) - feritină serică ↑; PCR ↑;
- anemia din hemoglobinopatii - feritină serică şi PCR normale (se recomandă ulterior efectuarea electroforezei hemoglobinei).

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

a. Nonfarmacologică - presupune realizarea educației cu privire la alimentație. Pe termen lung, pacienții trebuie încurajați să adopte o dietă care să conțină alimente bogate în fier: carne, ficat, pipote, ouă, zarzavaturi verzi, fructe.

b. Farmacologică - se realizează prin administrarea de preparate cu fier **(tratamentul marțial).** Administrareaacestora poate începe imediat ce deficiența a fost dovedită. Însă, rămân esențiale identificarea şi corectarea cauzei care a dus la instalarea anemiei. Toți pacienții trebuie să primească tratament marțial, în scopul corectării anemiei şi al refacerii rezervelor de fier ale organismului.

Preparatele farmaceutice cu administrare orală frecvent utilizate conțin: sulfat feros, fumarat feros sau gluconat feros. Ca formă de prezentare pot fi comprimate sau suspensii. Preparatul şi forma de administrare se vor alege în funcție de toleranța digestivă a pacientului (de regulă fumaratul feros şi gluconatul feros, suspensiile cu fier sunt mai bine tolerate decât comprimatele cu sulfat feros).

Intoleranța digestivă la fier este frecventă. Preparatele cu administrare orală pot determina: greață, vărsături, dispepsie, gust metalic, constipație, diaree, scaune închise la culoare. Pentru a minimaliza aceste efecte secundare se pot adopta o serie de măsuri:

- se începe tratamentul cu doze mici, care vor fi crescute progresiv pe parcursul a 4-5 zile, până la atingerea dozei terapeutice;
- doza zilnică va fi fracționată în mai multe administrări;
- se va administra doza minimă eficientă;
- administrarea suplimentelor de fier în timpul meselor. NB: absorbția fierului este crescută atunci când administrarea se face pe stomacul gol! Fosfații, fitații, tanații, oxalații şi carbonații din alimente leagă fierul şi împiedică

absorbția acestuia. Ingestia simultană a fierului cu alimente precum cerealele, fibrele dietetice, ceaiul, cafeaua, ouăle sau laptele este nerecomandată.

Absorbția fierului este scăzută de administrarea concomitentă cu o serie de medicamente (antiacide, blocanți ai receptorilor H_2, inhibitori ai pompei de protoni, antibiotice) şi de suplimentele alimentare care conțin calciu, de aceea se recomandă o spațiere între administrări de cel puțin 2 ore. În cazul utilizării de antiacide, administrarea fierului se va face cu două ore înainte sau la patru ore după administrarea acestuia.

Absorbția fierului din preparatele farmaceutice poate fi crescută prin administrarea lor pe stomacul gol (la cel puțin 1½ - 2 ore post-prandial), cu sucuri acide sau cu vitamina C (jumătate de pahar de suc de portocale). Asocierea de **acid ascorbic (200 mg x3/zi)** creşte absorbția fierului.

Sub tratament marțial, numărul de reticulocite creşte după 3-4 zile de la inițierea tratamentului şi atinge maximul după 10 zile. Valoarea hemoglobinei va creşte cu 1-2 g/dl în 2 săptămâni, de aceea prima evaluare hematologică a eficienței tratamentului se va face după acest interval. Dacă dozele de fier sunt corespunzătoare şi dacă a fost corectat substratul carenței de fier, normalizarea Hb se produce de regulă în 2 luni.

Tratamentul cu fier trebuie continuat încă cel puțin **6 luni** după corectarea anemiei, cu scopul refacerii rezervelor de fier ale organismului.

Doza de fier elemental care trebuie administrată *per os* este de 100-200 mg/zi.

Doza totală de fier elemental (g) necesară corecției:

0,225 x (Hb ideală g/dl – Hb reală g/dl).

Principalele preparate utilizate (cu administrare orală):

1) Sulfat feros

FERRO-GRADUMET = 105 mg fier elemental/tb

DS. Intern, 1cpx2/zi. Sulfatul feros este impregnat într-o matrice din plastic inert şi este eliberat treptat. Medicamentul nu este recomandat persoanelor vârstnice cu tranzit intestinal încetinit, datorită riscului de reținere a matricei de plastic.

SORBIFER DURULES = 100 mg fier elemental + 60 mg acid ascorbic/tb

TARDYFERON = 80 mg fier elemental/tb

TARDYFERON-FOL = 80 mg fier elemental + 0,35 mg acid folic/tb
DS. Intern, 1cpx2/zi.

2) **Fumarat feros**
FERRONAT = 50 mg fier elemental/5ml, DS. Intern, 2-4 lingurițe/zi
FERRETAB = 50 mg fier elemental + 0,5 mg acid folic/tb DS. Intern, 1cpx2/zi.

3) **Gluconat feros**
GLUCONAT FEROS 300 mg = 35 mg fier elemental DS. Intern, 2cpx2/zi.
SIROFER = 35 mg fier elemental/5ml
TOTHEMA = 50 mg Fe elemental/fiolă buvabilă (cu adaos de magneziu)

4) **Glutamat feros**
GLUBIFER = 22 mg Fe elemental/tb (puțin utilizat datorită conținutului redus de fier elemental/tabletă).DS. Intern, 3-6 cp/zi.

În anemiile severe, pentru a preveni macrocitoza datorită regenerării rapide, se recomandă asocierea de **acid folic 10 mg/zi.**

Creşterea inițială a hemoglobinei este mai rapidă la pacienții la care se administrează fier iv. Privind global cazurile de anemie, evaluarea Hb după 12 săptămâni de tratament marțialindică absența diferențelor semnificative în raport cu calea de administrare. Având în vedere riscul de reacții anafilactice la administrarea iv. a fierului, acest tip de tratament trebuie administrat numai cazurilor selecționate şi anume pacienților care nu tolerează digestiv preparatele cu fier sau care nu răspund la tratamentul oral, mai ales dacă necesită transfuzii repetate de masă eritrocitară.

Cantitatea maximă de fier elemental, care poate fi absorbită în cursul tratamentului cu preparate administrare pe cale orală, este estimată la 25 mg/zi. În schimb, în funcție de preparatul utilizat, până la 1000 mg de fier elemental/zi pot fi administrate intravenos.

Doza totală de fier elemental (mg) necesară corecției:

(Hb ideală g/dl – Hb reală g/dl) x G (Kg) x 3.

Principalele preparate utilizate (cu administrare intravenoasă):

1) fier sucroză - numai administrare iv.

VENOFER - o fiolă (5 ml) conține 100 mg de fier sub formă de complex hidroxid de fier (III)-sucroză 2700 mg. La o administrare pot fi administrate injectabil maxim 200 mg fier (10 ml).

2) carboximaltoză ferică - numai administrare iv.

Concentrația este de 50 mg fier elemental/ml.

FERINJECT-flacoanele sunt de 2 ml şi de 10 ml soluție. Doza maximă administrată este de 1000 mg (20ml) / o dată pe săptămână.

INJECTAFER - flacoane de 15 ml (750 mg fier). Se administrează 1 flacon/ săptămână.

3) Fe^{3+} hidroxid dextran– administrare iv. sau im. profund în muşchii gluteali.

COSMOFER - doza este de 2-4ml (100-200mg de fier elemental), de 2-3ori/săptămână, în funcție de nivelul Hb.

Atenție! Administrarea iv. este grevată de riscul apariției reacțiilor anafilactice, de aceea facilitățile de prim ajutor trebuie să fie disponibile în serviciile în care se utilizează tratamentul cu fier intravenos.

În prezent există o serie de indicații pentru administrarea de primă intenție a preparatelor injectabile în locul administrării *per os*:

- *boala inflamatorie intestinală*

Pacienții cu această afecțiune au de regulă o intoleranță digestivă severă la preparatele cu fier administrate oral, care pot chiar agrava starea bolii.

- *boala renală cronică*

Administrarea intravenoasă a fierului este în prezent standardul de tratament al anemiei atât la pacienții în program de dializă, cât şi la nedializați. Principalele motive sunt incapacitatea de a absorbi şi de a utiliza fierul administrat *per os*, pierderea cronică de sânge asociată procedurii de dializă şi necesitatea unor rezerve corespunzătoare de fier la pacienții care primesc eritopoietină.

- *pacienții cu neoplazii* (acțiunea sinergică a eritopoietinei şi a fierului este mai bună atunci când fierul se administrează iv, comparativ cu administrarea *per os*).

- *boli asociate cu malabsorbția*: boala celiacă, boala Whipple.

- *gastrectomizați.*

Monitorizarea pacienților. Odată atins normalul, valorile Hb şi ale indicilor eritrocitari trebuie reevaluate la fiecare trei luni timp de 1 an, apoi după 1 an, iar ulterior numai în prezența simptomelor de anemie. Totuşi, este reco-

mandabil să ajustăm frecvența monitorizărilor în funcție de severitatea anemiei, cauza subiacentă a deficienței de fier şi impactul asupra stării clinice a pacientului.

Transfuziile cu masă eritrocitară sunt recomandate numai pacienților cu instabilitate hemodinamică şi celor care manifestă ischemie de organ secundară severității anemiei. Fiecare unitate de masă eritrocitară (ME) de 300ml conține 200ml de hematii şi 200mg de fier sub formă de hem. Transfuzarea unei unități de ME va creşte cu 3% hematocritul şi cu 1g/dl valoarea hemoglobinei. Scopul transfuziei este acela de a aduce valoarea Hb la un nivel sigur, dar nu în mod necesar la valori normale. Tratamentul cu preparate de fier trebuie să urmeze obligatoriu transfuziei, pentru continuarea corectării anemiei şi refacerea rezervelor de fier ale organismului.

Tratamentul profilactic este necesar categoriilor aflate la risc de a dezvolta anemie feriprivă: copii, adolescenți, gravide, donatori, gastrectomizați.

PROGNOSTIC

Anemia feriprivă se corectează rapid la administrarea de preparate cu fier, dar prognosticul este direct dependent de gravitatea afecțiunii subiacente care a provocat anemia.

MESAJE FINALE

• Anemia feriprivă este o afecțiune larg răspândită în populația generală, afectând ambele sexe şi toate vârstele.

• Toate anemiile feriprive trebuie tratate cu preparate cu fier, doza şi forma de administrare fiind adaptate cazului.

• Cauza anemiei feriprive trebuie întotdeauna identificată şi tratată specific.

BIBLIOGRAFIE

1. Arlet JB. Anemia. In:Karila L (Ed.). *Le Book des ECN* ediția în limba română. Cluj-Napoca, Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, 2011, 1376-1378.
2. Bădulescu O, Bădescu M. Fiziopatologia echilibrului eritrocitar. In: Bădescu M (Ed.). *Fiziopatologie specială*. Iaşi: Gr.T.Popa, 2011, 329-383.

3. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB.Guidelines for the management of iron deficiency anaemia (The British Society of Gastroenterology).*Gut*2011;60:1309-1316. doi:10.1136/gut.2010.228874.
4. Hillman RS. Anemia prin deficit de fier şi alte anemii hipoproliferative. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine – Fourteenth Edition* – ediția în limba română. Bucureşti, Teora, 2001, 698-705.
5. LICHTIN AE. Anemias caused by deficient erythropoiesis. In: Porter RS, Kaplan JL (Eds.). *The Merck Manual of Diagnosis & Therapy, 19th Edition*, Whitehouse Station, NJ, Merck Sharp & Dohme Corp, 2011, 1050-1053.
6. Mut Popescu D. Anemiile hipocrome. In: Mut Popescu D (Ed.). *Hematologie clinică – note de curs*. Bucureşti, Ed.Medicală, 2002, 55-67.
7. Ungureanu G, Burcoveanu C. Anemiile. In: Ungureanu G, Covic M (Eds.). *Terapeutică medicală.* Iaşi: Polirom, 2000, 461-466.

ANEMIILE MACROCITARE ŞI MEGALOBLASTICE

CONSIDERAȚII GENERALE

Anemiile macrocitare reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate de o valoare scăzută a hemoglobinei (< 13 g/dl la bărbați, < 12 g/dl la femei) şi volum eritrocitar mediu (VEM) crescut > 100 fl. Eritrocitele mărite se numesc macrocite sau megacariocite şi sunt rezultatul unei eritropoieze ineficiente. Precursorii eritroblastici pot fi cu morfologie anormală, numiți şi megaloblaşti, sau cu morfologie normală (eritropoieză normoblastică). Majoritatea anemiilor megaloblastice sunt cauzate de deficitul de cobalamină (vitamina B12) şi/sau acid folic. Toate anemiile megaloblastice sunt anemii macrocitare, dar nu toate anemiile macrocitare sunt megaloblastice.

ANEMIILE MEGALOBLASTICE

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Anemiile megaloblastice sunt afecțiuni produse prin sinteza deficitară a ADN. Diviziunea celulară este lentă, dar citoplasma se dezvoltă într-un ritm normal, astfel încât megaloblaştiisunt mari, cu un raport crescut între ARN şi ADN.Megaloblastul este o celulă cu un diametru mult mai mare decât a normoblastului, cu cromatina celulară fin dispersată. Nucleul mare apare disproporționat de tânăr în comparație cu citoplasma eritroblastului, ceea ce denotă un asincronism de maturație între nucleu şi citoplasmă.Celulele eritroide megaloblastice sunt distruse în mod excesiv în măduvă. Astfel, celularitatea medulară este adesea crescută,dar producerea de eritrocite este scăzută, anomalie denumită eritropoieză ineficientă.

Etiologie:

1. **Deficiența de folați**
   - Dieta inadecvată – alimentație precară, vârstnici, alcoolici cronici
   - Necesități crescute – sarcină, prematuri, anemii hemolitice cronice
   - Malabsorbție – sprue tropical, boală celiacă, rezecții jejunale
   - Pierderi crescute – dializă renală
   - Medicamente – inhibă metabolismul: Metotrexat, 5-Fluorouracil, Hydroxyurea, Pyrimethamina, Phenitoin
     - inhibă absorbția: Metformin, Cholestiramina

2. **Deficiența de vitamina B12**
   - Aport inadecvat – vegetarieni
   - Necesități crescute – sarcină, lactație
   - Absorbție inadecvată
     - Secreție inadecvată de factor intrinsec – anemie pernicioasă Biermer, infecție cu Helicobacter pylori, gastrectomie, deficiența congenitală de factor intrinsec
     - Malabsorbție – boala Crohn, sprue, rezecții ileale
     - Tulburări de transport şi absorbție – sdr. Imerslund-Gräsbeck
     - Consum crescut (competiție ptr vitamina B12) – infestarea cu *Diphyllobothrium latum,* sindromul de ansă oarbă

3. **Alte cauze de hematopoieză megaloblastică**
   - Sindroame mielodisplazice
   - Eritroleucemia acută
   - Anemii diseritropoietice congenitale
   - Medicamente – inhibitori revers-transcriptază

PATOGENIE

Metabolismul normal al acidului folic si al vitaminei B12. Aceste două vitamine sunt direct implicate în procesul sintetizării ADN-ului. În interiorul celulei vitamina B12 este prezentă sub două forme. Ca deoxiadenozil B12, ajută conversia 1-metilmalonil-CoA în succinil-CoA. De asemenea, acceptă o grupare metil din metiltetrahidrofolat pentru a susține sinteza de metionină. Transferul unei grupări metil de la metiltetrahidrofolat furnizează tetrahidrofolatul necesar pentru sinteza a numeroase coenzime necesare pentru sinteza de purine şi glicine şi pentru conversia deoxiuridilatului în timidilat pentru sinteza de ADN. Lipsa oricăreia dintre aceste doua vitamine interferează cu sinteza de ADN. Când metiltetrahidrofolatul este în cantitate mică, tetrahidrofolatul nu poate fi produs pentru a susține celelalte folat-coenzime. Când lipseşte vitamina B12, nu există acceptor pentru gruparea metil din metiltetrahidrofolat. Această situație crează o „capcană a metiltetrahidrofolatului” şi reduce disponibilitatea tetrahidrofolatului pentru a susține sinteza de DNA.

Absorbția şi distribuția vitaminei B12. Vitamina B12 nu este prezentă în plante, fiind în întregime produsă de bacterii. Ierbivorele obțin vitamina B12, în special prin sinteza acesteia de către anumite bacterii din rumenul lor, omul îşi asigură necesarul prin consumul de carne. Vitamina B12 din hrană este inițial legată de o proteină de legare salivară până ajunge la nivelul intestinului subțire, unde proteazele pancreatice eliberează vitamina pentru a se lega ulterior de factorul intrinsec. Complexul B12-factor intrinsec (cobalamin-factor intrinsec) se leagă apoi de un receptor al celulelor mucoasei ileale şi este transportat apoi prin peretele intestinal în circulație. În absența factorului intrinsec, teoretic, absorbția vitaminei B12 nu se produce. Câteva proteine transcobalaminice (I, II, III) din circulație sunt capabile să lege vitamina B12 liberă. Dintre ele, transcobalamina II este principalul transportor proteic care transferă vitamina B12 la țesuturi şi ficat. Complexul vitamina B12-transcobalamina II (holotranscobalamina) este forma metabolică activă a vitaminei B12. Necesarul zilnic de vitamina B12 reflectă nevoile tisulare şi mărimea depozitelor tisulare şi poate varia între 0,5 până la 8 µg pe zi. Se pot acumula între 1-10 mg de vitamina B12 în depozitele hepatice la un adult normal cu dietă adecvată.

Absorbția şi distribuția acidului folic. Acidul folic din dietă urmează o cale metabolică similară. Un pas esențial în absorbție este hidroliza poliglutamaților folici prezenți în hrană până la metiltetrahidrofolat monoglutamat. Acest proces depinde de o carboxipeptidază localizată în membrana celulelor mucoase şi de dihidrofolat enzim reductaza din celulele mucoase. Absorbția se produce majoritar în porțiunea proximală a intestinului subțire. Metiltetrahidrofolatul este apoi rapid transportat la țesuturi pentru a intra în ciclul metabolic intracelular al metabolismului purinelor şi pirimidinelor şi al sintezei de ADN. Deşi sunt proteine plasmatice care leagă folatul, se pare că afinitatea lor primară este pentru congeneri nemetilați care nu sunt esențiali pentru transportul la țesuturi. Atât congenerii metilați cât şi nonmetilați ai folatului sunt absorbiți de către ficat, unde sunt stocați sub formă de metiltetrahidrofolat poliglutamat. În funcție de nivelul de folați din dietă, ficatul poate conține depozite de folați de câteva miligrame. Ficatul joacă de asemenea un rol important în livrarea unei cantități constante de folat țesuturilor. Menține un transport activ al metiltetrahidrofolatului în bilă pentru reabsorbția de către intestin. Acest ciclu enterohepatic al folaților este important pentru menținerea homeostaziei folaților. Orice interferență cu capacitatea ficatului de a stoca şi elibera folații în bilă sau cu reabsorbția folaților ajunşi în intestin poate întrerupe rapid furnizarea de folați către țesuturi.

Nutriție. Majoritatea alimentelor, în special legumele cu frunze, sunt bogate în folați. Gătirea excesivă şi procesarea complexă reduc însă conținutul de folați, astfel încât dieta vest europeană uzuală are un aport de până la 50-100 µg pe zi. Această cantitate nu corespunde nici măcar dozei zilnice recomandate pentru un adult şi poate fi insuficientă în sarcină sau la pacienții cu turnover celular crescut (anemii hemolitice). Alcoolicii cronici, a căror sursă principală de calorii o constituie aportul de alcool, sunt supuşi unui risc înalt de a dezvolta o carență de folați.

Aportul alimentar de vitamina B12 vine în principal din carne şi preparate din carne. Vegetalele, în principiu, nu conțin această vitamină. De obicei necesarul zilnic de 3-5 µg este cu uşurință furnizat de dieta vest europeană, doar vegetarienii stricți sunt expuşi unui status de deficit alimentar real.

DIAGNOSTIC

a. Clinic

Când sinteza de ADN şi diviziunea celulară ulterioară sunt afectate de lipsa de folați sau vitamina B12 apar anemia megaloblastică şi manifestările sale sistemice. Ca urmare a deficienței oricăreia dintre cele două, pacienții pot resimți simptome generale legate de anemie şi simptome legate de tractul digestiv. Afectarea epiteliului lingual determină apariția glositei. Afectarea epiteliului la nivelul tractului gastro-intestinal poate determina apariția gastritei, greței sau constipației. Deşi tabloul hematologic decelat în aceste deficiențe vitaminice este aproape similar, manifestările clinice variază.

Deficitul de vitamina B12. Deşi există mai multe cauze care pot determina deficit de vitamina B12, fiecare cu manifestări caracteristice, o parte a expresiei lor clinice este similară.Debutul este insidios. Manifestările hematologice se datorează anemiei şi includ astenie fizică, vertij, tinitus, palpitații şi simptome de insuficiență cardiacă congestivă (la valori scăzute ale hematocritului < 20%). Tegumentele sunt palide cu uşor icter scleral şi tegumentar datorat hiperbilirubinemiei indirecte prin hemoliza crescută intramedulară. Ascultația cordului poate evidenția suflu sistolic. Rar, poate apare purpură datorită trombocitopeniei asociate.

Manifestările gastrointestinale se datorează afectării epiteliului gastrointestinal rapid proliferativ cu apariția anorexiei cu scădere ponderală, tranzit accelerat sau încetinit, greață, vărsături, dispepsie. Limba prezintă modificări caracteristice: roție, depapilată, netedă, cu aspect lucios, dureroasă, uneori ulcerată (glosita Hunter).

Manifestările neurologice sunt cele mai îngrijorătoare deoarece nu întotdeauna se remit complet după tratament. Încep cu demielinizare apoi degenerare axonală şi chiar distrugere neuronală ireversibilă. Modificările patologice cele mai frecvente sunt: neuropatia periferică, degenerescența subacută combinată a cordoanelor medulare posterioare şi laterale (în special la nivelul segmentelor cervicale inferioare şi toracice superioare), demielinizarea focală a substanței albe din creier. Inițial sunt afectate simetric membrele inferioare cu apariția paresteziilor, slăbiciunii musculare şi ataxiei. Ulterior apar tulburări sfincteriene anale şi vezicale, impotență sexuală. Pierderea memoriei, depresia uşoară, iritabilitatea, apatia, labilitatea emoțională sunt relativ comune, dar pot apare şi simptome psihiatrice grave: halucinații, paranoia, depresie severă, psi-

hoză maniacală. Examenul neurologic relevă reflexe osteotendinoase în general diminuate cu sensibilitate vibratorie diminuată. Afectarea cordoanelor posterioare se exprimă prin alterarea sensibilității profunde cu menținerea sensibilității superficiale. Afectarea cordoanelor laterale se manifestă prin sindrom piramidal cu parapareză spastică, exagerarea reflexelor osteotendinoase, semn Babinski pozitiv. Nevrita optică este rară. Trebuie subliniat că afectarea neurologică poate apare şi la un pacient cu hematocrit normal şi indici eritrocitari normali.

Deficitul de folați. Pacienții cu deficit deacid folic sunt, de obicei, mai malnutriți decât cei cu deficit de cobalamină deoarece majoritatea sunt alcoolici. În consecință, este mai probabil ca ei să fie caşectici. Manifestările gastrointestinale sunt asemănătoare, dar mai frecvente şi mai severe decât cele din deficitul de vitamină B12.

Diareea este frecventă, iar cheilita şi glosita sunt, de asemenea, întâlnite. Totuşi, spre deosebire de deficitul de cobalamină,nu apar anomalii neurologice. Manifestările hematologice ale deficitului de acid folic sunt aceleaşi ca în deficitul de cobalamină.

Anemia pernicioasă Biermer. Cea mai frecventă cauză a deficitului de cobalamină în climatele temperate este anemia pernicioasă fiindmai frecvent observată la indivizii cu descendență nord-europeană şi africano-americană şi este mult mai puțin comună la sud-europeni şi asiatici. Ambelesexe sunt afectate în mod egal.

Este o afecțiune autoimună caracterizată printr-o absorbție deficitară de vitamina B12 datorită unei secreții inadecvate de factor intrinsec. Se numeşte anemie pernicioasă deoarece această boală era în trecut fatală. Se manifestă cel mai frecvent în decada a şasea de viață sau mai târziu, dar poate fi diagnosticată şi la copil.

Pentru absorbția vitaminei B12 este necesară combinarea obligatorie cu factorul intrinsec. Acest factor are rolul de a transporta vitamina B12 la nivelul celulelor epiteliale din jumătatea distală a intestinului subțire. Distrugerea celulelor parietale gastrice determină reducerea secreției de factor intrinsec la nivelul stomacului. Toți pacienții cu anemie Biermer au o leziune gastrică care variază de la gastrită atrofică până la atrofie gastrică. Deoarece atât factorul intrinsec cât şi acidul clorhidric sunt produse de aceeaşi celulă (celula parietală din corpul şi fundul stomacului), anemia pernicioasă se asociază cu aclorhidrie rezistentă la histamină şi pentagastrină. Există numeroase dovezi în ceea ce pri-

veşte anomaliile imunologice din anemia pernicioasă. Incidența este substanțial crescută la pacienții cu alte afecțiuniconsiderate a fi de origine imunologică, incluzând boala Graves, mixedemul, tiroidita, insuficiența suprarenaliană idiopatică, vitiligo şi hipoparatiroidismul. Pacienții cu anemie pernicioasă au, de asemenea, anticorpi circulanți anormali, care au legătură cu boala: 90% au anticorpi anticelule parietale, în timp ce 60% au anticorpi anti-factor intrinsec.

Debutul bolii este insidios, pacienții fiind multă vreme asimptomatici sau cu simptome fruste, anemia fiind descoperită fortuit.

Clinic, pacientul prezintă astenie fizică, fatigabilitate, parestezii, tulburări gastrointestinale, glosită Hunter, scădere ponderală, dificultăți ale mersului, tegumente palide, subicterice. S-a constatat o incidență crescută a cancerului gastric la bărbații cu anemie Biermer.

b. Explorări paraclinice

Având în vedere mecanismele biochimice strâns legate, cu manifestări clinice aproximativ similare, evaluarea vitaminei B12 şi folatului sunt de obicei efectuate concomitent. În prezența deficitului de cobalamină, nivelul seric al folatului este frecvent normal sau poate fi crescut sau scăzut. În cazul deficitului de folați apare în general nivel scăzut al vitaminei B12.

Deficiența de vitamina B12. Nu există un standard de aur care să definească deficiența de vitamina B12, astfel că tabloul clinic este cel mai important în evaluarea rezultatelor paraclinice care investighează deficitul de cobalamină. Un nivel seric scăzut de vitamina B12 rămâne testul de primă intenție. Totuşi uneori pot apare manifestări neurologice în absența unor modificări hematologice, iar tratamentul inițiat precoce este imperativ pentru evitarea leziunilor permanente. Astfel că, sunt necesare o serie de explorări complementare pentru evaluarea deficienței de cobalamină.

Hemoleucograma. Valorile hemoglobinei pot fi în limite normale la pacienții diagnosticați precoce, dar scad progresiv pe măsură ce deficitul se accentuează. Dacă anemia megaloblastică nu e asociată cu deficit de fier sau talasemie minoră, volumul eritrocitar mediu (VEM) este crescut > 100 fl. În 25% din cazuri afectarea neurologică apare la pacienți cu VEM normal. În cazul unei anemii severe pot coexista leucopenie şi trombocitopenie.

Frotiul de sânge periferic. Se evidențiază anizocitoză şi poikilocitoză marcate, ca şi macroovalocite (eritrocitede dimensiuni mari, ovale, cu hemoglobină în cantitate normală),tipice pentru anemiile megaloblastice. Uneori, se

pot observa eritrocite cu punctații bazofile şi uneori eritrocite nucleate. În seria albă, neutrofilele prezintă o hipersegmentare a nucleului. Aceasta este o modificare atât de caracteristică, încât o singură celulă cu un nucleu cu şase lobi sau mai mult ar trebui să ridice imediat suspiciunea de anemie megaloblastică.

Frotiu de măduvă osoasă. Măduva osoasă este hipercelulară, în cazurile severe celulele grăsoase medulare fiind înlocuite de celule hematopoietice. Hematopoieza este de tip megaloblastic, fiind afectată şi seria granulocitară(metamielocite gigante). Megariocitele sunt scăzute şi au morfologie anormală. Precursorii eritrocitari sunt mari cu asincronism nucleo-citoplasmatic. Cromatina nucleară este mai dispersată, fiind colorată mai slab. Pe măsură ce se agregă, se condensează într-un mod particular fenestrat, caracteristic pentru eritropoieza megaloblastică.

Analize serologice. Valorile normale ale *vitaminei B12* în ser sunt între 200 şi 900 pg/ml datorită diverselor teste disponibile; valori sub 200 pg/ml indică un deficit cu semnificație clinică. Există valori fals scăzute ale cobalaminei în deficiența de folați, sarcină, administrarea de contraceptive orale sau mielomul multiplu.

Forma hidroxilată a cobalaminei joacă un rol important în metabolismul *homocisteinei* şi *acidului metilmalonic (MMA).* Conversia homocisteinei în methionină necesită ca şi cofactori vitamina B12 şi acidul folic. În schimb, în metabolismul MMA este implicată doar vitamina B12.În deficitulde cobalamină, creşte nivelul amândurora, pe când în deficitulde folat este crescut doar nivelul homocisteinei, nu şi cel al MMA. Aceste teste evaluează şi depozitele tisularede vitamină şi pot demonstra o deficiență, chiar şi când estenormală dozarea folatului şi cobalaminei (forma subclinică). Pacienții (în special cei vârstnici) cu nivel seric normal al cobalaminei, dar cu nivel seric crescutal MMA pot dezvolta chiar şi afecțiuni neuropsihiatrice.

Tratamentul acestor pacienți cu forme subclinice de deficiență a cobalamineipoate conduce la ameliorare.

Nivelurile *bilirubinei indirecte* şi ale *lactat-dehidrogenazei* pot fi uşor crescute, în principal ca urmare a distrucției intramedulare a eritroblaştilor şi mai puțin prin hemoliză periferică.

Datorită eritropoiezei ineficiente intramedulare pot apare nivele scăzute ale *reticulocitelor* în sângele periferic.

Pentru elucidarea etiologiei deficitului de vitamina B12 sunt necesare o serie de teste specifice. Diagnosticul de anemie pernicioasă impune obiectivarea unui nivel scăzut sau absent al factorului intrinsec.

Testul Schilling reprezintă o apreciere indirectă a nivelului de factor intrinsec, fiind mai puțin folosit în prezent datorită procedeului laborios. Acest test măsoară capacitatea individuală de absorbție a vitaminei B12 administrată oral. Inițial se administrează o doză orală de ciancobalamină marcată cu Co radioactiv concomitent cu injectarea intramusculară de ciancobalamină neradioactivă. Întrucât vitamina B12 administrată injectabil va satura proteinele transportoare, excreția de vitamină B12 radioactivă va fi deficitară (sub 5% în anemia Biermer). Ulterior, dacă testul este anormal, se administrează oral vitamina B12 radioactivă legată de factorul intrinsec. Dacă deficitul este legat de factorul intrinsec, absorbția va fi îmbunătățită (dar nu normală). Dacă absorbția vitaminei este tot scăzută, atunci pacientul prezintă o proliferare bacteriană (sindromul de ansă oarbă – porțiune din intestin stenozată datorită unei intervenții chirurgicale sau inflamații unde apare proliferare bacteriană importantă ce captează vitamina B12) sau o afecțiune ileală cu defect de absorbție secundar.

Dozarea în ser a *anticorpilor anti-factor intrinsec*şi *anti-celulă parietală* este o altă metodă de actualitate de diagnostic a anemiei pernicioase. 60-70% dintre pacienții cu anemie Biermer prezintă anticorpi anti-factor intrinsec cu o specificitate de aproape 100%. Anticorpii anti-celulă parietală sunt mai frecvent asociați cu leziunile de gastrită atrofică ce poate determina malabsorbție de vitamina B12 dar nu sunt atât de specifici.

Deficitul de folați. *Hemoleucograma, frotiul de sânge periferic şi frotiul de măduvă osoasă* prezintă modificări similare cu cele de la deficitul de vitamina B12. Pentru a stabili că aceste modificări aparțin deficienței de acid folic este necesară măsurarea nivelului folaților.

Acidul folic seric poate scădea în câteva zile de dietă săracă în folați. O hemoliză uşoară poate determina creşterea falsă a folaților în ser datorită concentratiei ridicate de folați în eritrocite. Sarcina, unele anticonvulsivante sau consumul de alcool pot determina o scădere falsă a acidului folic (cu depozite de folați normale). La pacienții cu deficit de cobalamină nivelul seric al folatului poate fi uşor crescut datorită acumulării de metiltetrahidrofolat în ser cu scăderea lui intracelulară.

Dozarea *folaților eritrocitari* este mai specifică, deoarece aceştia nu sunt influențați de modificările din dietă, fiind o sursă mai sigură de evaluare a depozitelor de folați din organism. Totuşi, 60% dintre pacienții cu deficit de vitamina B12 prezintă un nivel scăzut al folaților eritrocitari. Astfel, în practică, diagnosticul deficienței de folați impune atât demonstrarea unui nivel scăzut al acestora dar şi excluderea unei deficiențe de vitamina B12.

Tabelul I. Diagnosticul pozitiv şi diferențial al anemiei prin deficit de vitamina B12 sau acid folic

	DEFICIT VITAMINA B12	**DEFICIT ACID FOLIC**
Hemoleucograma	↓ Hb, Ht, ↑VEM	↓ Hb, Ht, ↑VEM
Frotiu sânge periferic	Hipersegmentare neutrofile, macrocitoză, anizocitoză	Hipersegmentare neutrofile, macrocitoză, anizocitoză
Măduva osoasă	Megaloblaşti	Megaloblaşti
Reticulocite	↓	↓
Bilirubina indirectă	↑	↑
LDH	↑	↑
Vitamina B12 serică	↓	N
Folat seric	N sau ↑	↓
Folat eritrocitar	N sau ↓	↓
Test Schilling	Anormal	Normal
Anticorpi anti-factor intrinsec şi anticelulă parietală	Prezenți în anemia Biermer	Absenți
Homocisteina serică	↑	↑
MMA seric	↑	N

↑ - crescut, ↓ - scăzut, Hb – hemoglobina, Ht – hematocrit, VEM – volum eritrocitar mediu, N – valoare normală.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Prezența unor semne clinice specifice anemiei megaloblastice impune inițierea tratamentului, pentru a evita afectarea neurologică, în ciuda unor teste paraclinice discordante.

Deficitul de vitamina B12

Terapia standard pentru pacienții fără afectare neurologică este de administrare intramusculară a *vitaminei B12* 1000 µg de trei ori/ săptămână, 2 săptămâni. În cazul unei implicări neurologice tratamentul este de 1000 µg intramuscular alternativ, o zi da, o zi nu, până când nu se mai evidențiază ameliorări neurologice sau cu reevaluare după 3 săptămâni de terapie.

Criza reticulocitară apare la 7-10 zile de tratament în condițiile unor nivele normale de fier şi folat. Un răspuns suboptimal poate indica un deficit de fier sau prezența unei alte cauze de anemie. De asemenea, refacerea cantității de hemoglobină în prezența vitaminei B12, necesită consum crescut de fier, spoliind depozitele de fier din organism. Se impune, astfel, administrarea suplimentară a unor *preparate de fier*.

Ca urmare a pătrunderii *potasiului* în celulă, în formele grave de anemie, poate apare hipokaliemia care trebuie corectată obligatoriu datorită riscului de aritmii cardiace severe. La tratamentul cu vitamina B12 se asociază *acidul folic* în doză de 400 µg – 1mg /zi până la corecția anemiei. În cazul anemiilor severe cu stare cardiovasculară precară poate fi necesară transfuzia de urgență. Ea trebuie efectuată cu mare atenție întrucât poate precipita insuficiența cardiacă congestivă prin hipervolemie. Sângele se va administra lent, sub formă de *masă eritrocitară*.

Răspunsul la tratament este spectaculos. Leucopenia şi trombocitopenia se corectează în aproximativ 2 săptămâni. Complicațiile neurologice recente (sub 3 luni) dispar în câteva săptămâni, cele vechi fiind mai greu influențate. Spasticitatea poate fi ireversibilă.

Tratamentul de întreținere la pacienții fără deficit neurologic este de 1000 µg intramuscular la 3 luni. În cazul afectării neurologice doza de 1000 µg intramuscular se va administra la 2 luni. Pacienții cu deficit de factor intrinsec (anemie Biermer) necesită tratament de întreținere toată viața.

Este necesară şi corecția cauzelor secundare de anemie cu deficit de vitamina B12: tratament antibiotic în sindromul de ansă oarbă, tratament antiparazitar în cazul infestării cu *Diphyllobothrium latum*, ameliorarea dietei în cazul pacienților cu risc.

Deficitul de acid folic

Terapia de substituție pe cale orală este cea mai folosită. Doza de 5 mg *acid folic*/zi tip de 4 luni, cu excepția sarcinii când se continuă până la termen,

este doza recomandată pentru anemia megaloblastică prin deficit de folat. În cazul malabsorbției se poate creşte doza la 15 mg/zi. Durata tratamentului depinde de etiologie. Cei cu necesități permanent crescute (anemia hemolitică) sau cu malabsorbție cronică sau dializații ar trebui să primească acid folic oral permanent.

Doza profilactică este de la 5 mg/zi la 5 mg/săptamână funcție de patologie. În sarcină doza profilactică este de 200-500 μg/zi.

PROGNOSTIC

Prognosticul anemiei megaloblastice este în general favorabil, fiind dependent de cauza anemiei şi de patologia asociată, în special cardiovasculară, deoarece pacienții cu astfel de anemie sunt în general, vârstnici.

Răspunsul la tratament este de îmbunătățire vizibilă a stării generale cu revenirea apetitului şi a tonusului. Hematopoieza megaloblastică revine la normal în aproxiamtiv 48 de ore. Polimorfonuclearele hipersegmentate rămân în circulația periferică în jur de 14 zile. Hemoleucograma se normalizează în 3 luni. Majoritatea tulburărilor neurologice se ameliorează la 90% dintre pacienți.

MESAJE FINALE

- Anemiile macrocitare sunt anemii cu VEM crescut şi hemoglobină scăzută cu eritropoieză megaloblastică sau eritropoieză normoblastică
- Majoritatea anemiilor megaloblastice sunt cauzate de deficitul de cobalamină (vitamina B12) şi/sau acid folic.
- Anemiile megaloblastice sunt afecțiuni produse prin sinteza deficitară a ADN.
- Deficitul de vitamina B12 induce, pe lângă semnele şi simptomele generale ale anemiei, tulburări neurologice şi neuropsihiatrice care pot fi reversibile.
- Anemia Biermer este o formă particulară de deficit de vitamina B12 datorată unei secreții inadecvate de factor intrinsec la nivelul stomacului de cauză autoimună.
- Deficitul de folat se asociază mai puțin cu fenomene neurologice şi e datorat în principal unei diete inadecvate.
- Frotiul de sânge periferic relevă, tipic, macrocite şi neutrofile hipersegmentate.
- Frotiul de măduvă osoasă relevă măduvă hipercelulară cu eritroblaşti cu asincronism nucleo-citoplasmatic şi metamielocite gigante.

- Diagnosticul este confirmat de dozarea vitaminei B12 serice şi a folatului seric şi eritrocitar; anticorpii anti-factor intrinsec şi anti-celulă parietală pot fi importanți în diagnosticul anemiei Biermer.
- Tratamentul implică administrarea vitaminei deficitare şi corectarea cauzei; în cazul anemiei pernicioase tratamentul se administrează toată viața.

BIBLIOGRAFIE

1. Karila L. Le Book des ECN, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 2011:1376-1379
2. Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM. Hematology: Clinical principles and Applications, 4th edition. Elsevier Saunders 2012: 68-283
3. KaushanskyK, Lichtman MA, Beutler E. Williams Hematology, 8^{th} edition.The McGraw-Hill Companies, 2010: 648-688
4. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison – Principiile medicinei interne. Ed 14. EdituraTeora, 2003: 714-721
5. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin andfolate disorders. John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, 2014; 166: 496–513
6. Mut-Popescu D. Hematologie clinică, Ediția a II-a, Editura Medicală, 2001: 99-116

PRINCIPII GENERALE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ALE ANEMIILOR HEMOLITICE

CONSIDERAȚII GENERALE

Toate celulele sângelui parcurg în sens unic 3 etape de evoluție successive în 3 sectoare diferite: 1) sectorul central (măduva osoasă roşie) unde are loc hematopoieza; 2) sectorul circulant (intravascular) după eliberarea celulelor din măduva osoasă prin diabază în momentul când au ajuns la maturitate; 3) sectorul periferic (tisular), trecerea celulelor sângelui la nivelul capilarelor în spațiu extracapilar al tuturor organelor şi țesuturilor când fiecare celulă sanguină şi-a încheiat ciclul de viață, unde sunt fagocitate de către macrofage (monocite). Durata medie de viață a globulelor roşii (GR) este de circa 120 zile, timp în care funcția cea mai importantă a lor este de a transporta oxigenul prin sectorul arterial şi bioxidul de carbon în sectorul venos.

DEFINIȚIE, CLASIFICARE, ETIOLOGIE

Anemiile hemolitice (AH) sunt anemii periferice produse prin distrugerea GR în urma scăderii duratei lor de viață şi urmată de regenerare (hiperreticulocitoză).

Durata de viață a GR poate fi scurtată prin:

1) Defecte structural genetice (intrinseci corpusculare) interesând fie:
   - membrana celulară a GR;
   - sistemele enzimatice din citoplasmă;
   - proteinele contractile ale globinei.
2) Alterări ale membranei eritrocitare de către factori extrinseci ca :
   - substanțe toxice chimice sau toxine microbiene;
   - anticorpi sau complexe imune circulante din plasmă.
3) Traumatisme hemodinamice produse prin:
   - impactul hematiilor cu structuri dure (plăci aterosclerotice calcare, valvulopatii degenerative, proteze valvulare mecanice);

- trecerea sângelui prin rețele de fibrină intracapilare (coagulare intravasculară diseminată sau CID).

Distrugerea GR (hemoliză) poate fi:

1) Hemoliza intravasculară (mai rară) prin:
   - traumatisme hemodinamice ale GR
   - toxice endo sau exogene
   - mecanisme imune
2) Hemoliza extravasculară (mai frecventă) se produce în cadrul anemiilor cu hematii care au defecte genetice structurale sau sunt denaturate de diverşi factori, în următoarea succesiune:
   - Hematiile anormale sunt preluate de monocite şi transferate extracapilar;
   - În spațiile intercelulare pericapilare, hematiile sunt distruse şi apoi fagocitate de macrofage.

Clasificarea etiopatogenetică a anemiilor hemolitice cuprinde:

I. ANEMII HEMOLITICE CONGENITALE (CORPUSCULARE)

Substratul constă în defecte genetice structurale ale eritrocitului, clinic se manifestă începând din mica copilărie, evoluează cu episoade repetate de hemoliză şi supraviețuirea bolnavului este limitată în funcție de tipul anemiei pentru că nu sunt vindecabile.

1. AH prin defecte de membrane

a) ***Sferocitoza ereditară*** (boala Minkowski-Chauffard) este o boală cu transmitere autozomal-dominantă, constă într-un defect congenital al spectrinei membranare care favorizează pătrunderea apei în eritrocitele afectate ce devin mici şi sferice.

b) ***Eliptocitoza (ovalocitoza)*** ereditară este similară sferocitozei dar predomină hematiile de formă ovală şi este întâlnită mai ales în Malaezia.

2. AH prin defecte enzimatice

a) ***Deficitul de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază*** constă într-o producție insuficientă de G-6-PDH (gena afectată se află pe cromozomul X). Această enzimă în cantitate insuficientă sau cu o structură greşită, determină o scădere a capacității antioxidante a GR şi în cazul unei agresiune puternice oxidante (substanțe toxice, infecții severe sau consum de droguri ce conțin fenacetină) se vor acumula în hematie radicali liberi (sulf-Hb şi met-Hb care prin colorarea frotiurilor de

sânge în laborator apar sub forma corpilor Heinz = material peptidic hemoglobinic oxidat ireversibil şi precipitat pe suprafața internă a membranei eritrocitare) şi hematiile respective se distrug.

b) ***Deficitul de piruvat-kinaza (PK)*** are caracter familial, ereditar, cu transmitere autozomal-recesivă şi se manifestă clinic doar la homozigot.

Deficitul de PK blochează ciclul Emden-Mayerhof determinând:

- deficit de producție ATP şi deficitul energetic consecutiv al hematiei afectează pompa cationică Na/K şi astfel hematia se hiperhidratează, devine sferică, rigidă şi fragilă;
- acumulare de 2,3-difosfoglicerat ceea ce scade capacitatea hemoglobinei de a lega O2 şi astfel se produce desaturarea periferică în O2.

3. AH prin defecte hemoglobinice

Moleculele de hemoglobină (Hb) sunt conținute în citoplasma eritrocitelor şi sunt formate din 2 componente:

-Globina este o proteină tetramerică, alcatuită din 4 lanțuri polipeptidice: 2 lanțuri alfa şi 2 lanțuri non-alfa care prin legături terțiare formează o proteină globulară= globina, care adăposteşte în interior hemul. Sinteza fiecărui tip de lanț al globinei este codificat de gene diferite.

- Hemul este o structură tetrapirolică ce conține un ion de $Fe^{2}+$ care fixează reversibil O2. Hemul este ancorat între cele 4 lanțuri polipeptidice ale globinei.

Hemoglobina este sintetizată când GR sunt tinere (deci au nucleu), adică în faza de eritroblaşti. Când GR au ajuns în faza finală atunci GR sunt anucleate şi hemoglobina are expunerea optimă la contactul cu O2.

La adultul normal tipurile de Hb conținute în GR sunt în următoarele procente (cuantificate prin electroforeza hemoglobinei):

- Hb A1=95,5-97,5% la care structura globinei constă în 2 lanțuri alfa +2 lanțuri beta ($\alpha 2\ \beta 2$);
- Hb A2=2,5-3,5% cu 2 lanțuri alfa +2 lanțuri delta ($\alpha 2\Delta 2$)
- Hb F=1% (Hb fetală) cu 2 lanțuri alfa +2 lanțuri gama ($\alpha 2\gamma 2$).

Structura anormală a lanțurilor polipeptidice ale globinei din afecțiunile congenitale, determină precipitarea (conglomerarea) moleculelor de Hb în interiorul GR şi consecințele fiziopatologice sunt două:

- GR devin nefuncționale (nu mai pot reține şi transporta O2);
- GR se lizează.

Anomaliile congenitale ale Hb sunt: calitative sau cantitative.

a) Hemoglobinopatiile calitative au la bază alterări structurale ale genelor codificatoare cu următoarele consecințe în sinteza globinei:

- Producerea de lanțuri polipeptidice anormal structurate:
    - înlocuirea unui aminoacid cu altul: acidul glutamic din poziția 6 a lanțului beta este înlocuit cu o moleculă de valină rezultând: HbS (boala numită fie: siclemie, drepanocitoză, anemie falciformă, anemie cu hematii în "seceră", deoarece GR se deformează în formă de seceră);
    - absența unui aminoacid din capătul terminal al unui lanț polipeptidic (consecutiv unei deleții genice): Hb Gun Hill, Hb Freiburg;
    - lanțuri super lungi ale polipeptidelor (prin lipsa stopării la timp a sintezei lanțurilor, secundar neinhibării genelor): Hb CS, Hb Karia, Hb Wayene;
    - structura unui lanț polipeptidic pereche (alfa sau beta) este de un anumit tip la capăt şi la celalălt lanț pereche este de alt tip (din cauza unui „crossing-over" anormal cu fuziune de gene): Hb Lepore.
- Împerecherea anormală a celor 4 lanțuri normale polipeptidice: (2 alfa şi 2 beta): HbH, Hb Bart's.
- Afectarea legării hemului de globină: Hb Hammersmith, Hb Torino.

b) Hemoglobinopatiile cantitative (talasemiile) au la bază alterări funcționale ale genelor codificatoare pentru lanțurile globinei constând în inhibiții precoce, rezultând lanțuri mai scurte fie alfa sau beta. Lanțurile neafectate rămân de lungime normal dar relative mai lungi decât cele scurte, ceea ce determină legaturi terțiare anormale cu precipitarea Hb-nei în celulă şi moartea

prematură a GR (celule în “semn de tras la țintă” şi văzute din profil – celule în formă de “căciulă mexicană”)

În funcție de tipul lanțurilor polipeptidice afectate rezultă următoarele tipuri de talasemii:

- Beta-talasemia este cea mai frecventă hemoglobinopatie răspândită pe tot globul dar cu frecvența cea mai mare în bazinul mediteranian şi de aceea mai este numită şi anemia mediteraniană. Anomalia constă în lanțuri beta mai scurte cu 2 variante genetice:
    - Forma homozigotă (ambele lațuri beta scurte) care în funcție de intensitatea şi evoluția bolii se prezintă la rândul ei sub două forme:
        - Anemia severă (talasemie majoră, numită şi anemia Cooley) ce apare clinic între a 2-a şi a 12-a lună de viață, cu deces în jurul vârstei de 10 ani.
        - Anemia moderată (talasemia intermediară), apare clinic după vârsta de 1-2 ani şi are o supraviețuire medie de 30 ani.
    - Forma heterozigotă (talasemia minimă) prezintă un singur lanț beta scurt, din punct de vedere clinic este asimptomatică şi doar hematologic se constantă ca HbA2 este 3,5-7%, HbF este între 1-5 %, HbA1 normală dar cu VEM scăzut, număr GR crescut, prezența hematiilor în “semn de tras la țintă”.
- Alfa talasemia este mai puțin freventă decât beta talasemia, întâlnită mai ales în sud-estul Asiei (Tailanda, Indonezia), Orientul Mijlociu, Africa de Vest, Bazinul Mediteranean. Pentru codificarea celor 2 lanțuri alfa există 4 gene localizate pe perechea cromozomială 16 (câte 2 pe fiecare cromozom 16). Anomalia constă în deleții ale genelor codificatoare, ceea ce duce la scurtarea lanțurilor alfa (prin scăderea sintezei de lanțuri alfa). Manifestările clinice şi deci formele de alfa talasemii sunt corelate cu numărul de gene codificatoare delețonate, rezultând:

- Forma α+ heterozigotă numită şi α+ talasemia (este deleționată o singură genă din cele două de pe un cromozom 16) este asimptomatică clinic.
- Forma α° talasemia (sunt deleționate ambele gene de pe un acelaşi cromozom 16) este asimptomatică clinic şi cu modificări hematologice minore (hematii hipocrome şi microcitare).
- Boala cu Hb H (în care sunt deleționate 3 gene, adică o genă de pe un cromozom 16 şi 2 gene de pe al 2-lea cromozom 16) clinic anemia este uşoară până la severă, cu Hb între 7-11 g/dl, GR hipocrome de formă şi dimensiuni variate, splenomegalie.
- Hidropsul fetal cu Hb Bart (deleția celor 4 gene de pe cei 2 cromozomi 16) este forma homozigotă de α° talasemie. Nu se sintetizează lanțuri alfa ci lanțuri gama care se combină în tetrameri (Hb Bart). Această anomalie genetică este incompatibilă cu viața, decesul fătului survine intrauterin în săptămânile 25-40 sau postnatal precoce.

II. ANEMII HEMOLITICE DOBÂNDITE (extracorpusculare)

Distrugerea eritrocitelor se produce prin mecanisme extraeritrocitare (GR nu au defecte structurale) şi pot fi vindecabile. Etiopatogenic există două tipuri principale: AH imunologice şi AH non-imunologice.

A. ANEMII HEMOLITICE IMUNOLOGICE

Factorii implicați în distrugerea GR în AH imunologice sunt: anticorpii, sistemul complement şi monocitele. Sediul şi mecanismul distrugerii poate fi:

- Hemoliză intravasculară (caracter dramatic), atunci când fie:
  - complexe antigen/anticorp (Ag/Ac) circulante se depun pe suprafața GR, urmat de activarea secvențială a sistemulul complement care distruge GR inocent pe suprafața căruia se desfăşoară reacția imunologică (calea clasică).
  - apar structuri polizaharidice anormale pe suprafața membranară a GR care vor fi citite ca Ag nonself de sistemul imunocompetent, vor apare anticorpi dirijați contra acestor structuri, formează complexul

Ag/Ac → activarea sistemului complet → distrugerea GR (calea alternă, rapidă).

- Hemoliză extravasculară, atunci când GR sunt învelite cu IgG. Monocitele având receptori pentru Fc ai IgG se fixează pe GR pe care le vor fagocita după ce trec prin pereții capilarelor în spațiul extravascular.

Anticorpii (IgG) care pot fi autoanticorpi (testul Coombs indirect este pozitiv) sau alloanticorpi (Coombs indirect negativ).

1) AH autoimună (AHAI). Sunt AH cu autoanticorpi care sunt IgG anormale produse de limfocite anormale împotriva Ag normale şi se pot fixa pe antigene membranare ale GR, fie:

- la temperatura normală de 37º (AH autoimună la cald);
- la temperatura sub 37º (AH autoimună la rece);
- în doi timpi (fixare pe GR la rece) şi hemoliza ulterioară la încălzire (AH autoimune cu aglutinine bifazice).

a. ***AHAI cu anticorpi la cald*** (sunt cele mai frecvente)

• Etiologic apar în leucemia limfatică cronică, limfoame maligne, mielom multiplu, lupus eritematos sistemic şi 2/3 din cazuri sunt idiopatice.

• Clinic: AH este cronică de intensitate variabilă, cu splenomegalie şi icter moderat.

• Biologic: testul Coombs direct evidențiază IgG ± complementul pe suprafața GR.

b. ***AHAI cu anticorpi la rece*** (mai rare)

• Etiologic apar în limfoame maligne, colagenoze, pneumonia cu Mycoplasma, idiopatic.

• Clinic: fenomene Raynaud, parestezii, acrocianoză, (tegumente reci de culoarea albastru-violaceu datorată aglutinării hematiilor în vasele din piele); hemoliza este obişnuit extravasculară cronică dar poate fi şi intravasculară brutal declanşată de expunerile la frig.

• Biologic: anemie cu hematii în fâşicuri, IgM (anti-Ag membranar I) test Coombs direct pozitiv.

c. *Hemoglobinuria paroxistică la rece*

• Etiologic: prin expunere la temperaturi joase apar autoanticorpi IgG cu specificitate pentru Ag P membranar capabil de a lega complementul (Ac Donath-Landsteiner)=AH cu aglutinină bifazică.

• Clinic: episoade acute de hemoliză intravasculară+ hmoglobinurie marcată la expunere la frig la 4ºC şi hemoliză la 37ºC.

2) AH izoimune sunt produse prin introducerea de aglutinine normale în sângele altei persoane de alt grup sanguin. Din această categorie fac parte:

a. ***AH posttransfuzională*** când se efectuează accidental o transfuzie de sânge dintr-o altă grupă sanguină decât a pacientului. De exemplu, dacă la un pacient cu grupa sanguină A se efectuează o transfuzie cu sânge grupa B (incompatibilitate sanguină).

b. ***Boala hemolitică a nou născutului*** este o afecțiune complexă care apare la făt şi nou născut. Are la bază o incompatibilitate de grup sanguin între copil şi mamă cu imunizare consecutivă. Izoanticorpii antieritrocitari formați la mamă traversează bariera placentară şi produc hemoliză la făt. Cea mai frecventă imunizare se produce în sistemul Rh, când copilul este Rh+ cu mama Rh -. În această situație, dacă în mod accidental trec hematii de la făt în circulația sanguină a mamei, atunci la mamă vor apare Ac anti-Rh care vor trece transplacentar în circulația sanguină a fătului, producând hemoliză la acesta.

3) **AH imunoalergice** sunt provocate de expunerea la medicamente şi se produc prin 3 mecanisme:

a. ***Tip penicilinic*** (penicilina se poate combina cu componente membranare ale hematiei şi astfel se constituie o structură antigenică, împotriva căreia vor apare anticorpi şi hemoliza secundară).

b. ***Tip stibophen*** (droguri precum): fenacetina, aminofenazona, chinina, chinidina, sulfamide, clorpromazina - se pot combina cu unele proteine serice, se formează o structură antigenică, urmează reacția imună cu producția de Ac care vor reacția împotriva Ag formând complexe Ag-Ac, care la rândul lor vor fi absorbite pe suprafața GR, se activează sistemul complement şi hematia este lizată cu toate că este inocentă, dar pe suprafața ei se petrece faza finală a reacției imune.

c. ***Tip metil-DOPA*** (cel mai frecvent), drogul inhibă limfocitul T supresor iar limfocitul B scăpând de supresia limfocitului T se activează, produce Ac care declanşează hemoliza cu aglutinine la cald.

4) Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) sau boala Marchiafara-Micheli este o AH dobândită particulară. De fapt este o leucemie mieloblastică acută care înainte de a se exprima cu tabloul său caracteristic clinic, hematologic central şi periferic este precedată de un număr variabil de ani (peste 4-5 ani)

cu această AH particulară. Astfel, HPN nu este decât o fază prelucemică a leucemiei mieloblastice acute.

Etiopatogenia prezintă următorul scenariu:

- O celulă stem pluripotentă din măduva osoasă suferă mutația oncogenă malignă şi prin diviziunea specifică malignă generează o clonă de celule monoclonale;
- Această fiind o celulă stem pluripotentă naşte eritocite, leucocite şi trombocite anormale;
- Anormalitatea acestora constă în această fază într-un defect de membrană al celulelor tinere (mai ales reticulocite) caracterizat prin hipersensibilitate la complementul activat pe calea alternă în momentul virării pH-ului sangvin spre aciditate din timpul nopții. Concret defectul de membrane se datorează structurării anormale la aceste celule maligne a unor proteine membranare ca factorul accelerator al degradării (DAF=„decay acceleratic factor”), factorul inhibitor al lizei reactive (MIRL= „membrane inhibitor of reactive lysis”), factorul de legare al complementului C’8 („C’8 binding protein”).
- În consecință se produce hemoliza intravasculară nocturnă, hemoglobinurie şi pancitopenie secundară.

Evoluția cronică de ani la rând cu episoade nocturne de hemoliză şi complicații diverse (insuficiență renală acută, tromboze venoase recidivante, coagulare intravasculară diseminată, infecții, crize aplastice până la mielofibroză) se termină cu leucemie mieloblastică acută.

B. ANEMII HEMOLITICE NON-IMUNE

În aceste tipuri de AH factorii etiologici acționează direct pe GR provocând hemoliză prin diverse mecanisme.

1) AH toxice sunt induse de expunerea la medicamente sau alte substanțe toxice.

a) AH toxice cu acțiune pe membrana GR

- Etiologie: cloramfenicol, tetraclorura de carbon, benzen, toluen, venin de cobră.
- Patogenie: toxicele distrug fosfolipidele membranare ale GR ceea ce duce la alterarea permeabilității şi elasticității sale favorizând sechestrarea în vasele mici şi hemoliza.

b) AH toxice prin acțiunea pe enzimele GR

- Toxice oxidante ca anilina, nitriți, fenacetina, sulfamide, fasole din specia Fava, nitrotoluen provoacă AH prin oxidarea glutationului şi astfel mențin Hb în stare redusă şi GR se lizează.
- Droguri ca chinina, alte sulfamide, fenacetine, antipirina, amidopirina, izoniazida, cloramfenicolul-inhibă producția de G-6-PD (prin interferarea ciclului pentozo-fosfat), ceea ce duce la scăderea capacității antioxidante a GR, se acumulează radicali liberi-hemoliză.

2) AH prin factori infecțioşi

- Septicemii cu diverşi coci sau cu Clostridum Welchii, endocardită infecțioasă, granulia tbc, viroze, parazitoze ca toxoplasma, malaria, leptospiroza.
- Provoacă AH prin liza directă a GR sau prin toxinele germenilor.

3) AH prin agenți fizici

a) Temperatura excesivă (la arşi) poate produce hemoliză intravasculară în zonele anatomice expuse (prin alterarea ireversibilă a elasticității şi plasticității GR).

b) Hiperoxia, radiații ionizante, provoacă hemoliză prin acumulare de radicali liberi în GR.

c) Factorii mecanici determină hemoliză prin fragmentare:

- Hemoglobinuria de marş forțat induce hemoliza prin traumatizarea GR şi pH-ului acid.
- Protezele mecanice şi circulația extracorporeală produc “sfărâmarea mecanică”.

În aceste AH, pe frotiul de sânge periferic se constată hematii fragmentate (schizocite) cu forme bizare: triunghi, coif, semilună, microsferocite.

4) AH microangiopatică

În boli cu afectare microvasculară pot apare microtrombi în microcirculație şi trecerea sângelui prin rețeaua de fribrină determină secționarea GR.

Declanşarea coagulării sângelui cu apariția de microtrombi la nivelul capilarelor se întâlneşte mai ales în:

- Purpura trombotică trombocitopenică
- Sindromul hemolitic uremic

- Microangiopatia trombotică din sarcină (embolia amniotică, preeclampsie si eclampsie) sau postpartum
- Vasculite autoimmune: lupus eritematos sistemic, polimiozită, poliartrită reumatoidă, sclerodermie, granulomatoza Wegener, sindromul Sjögren, ş.a.
- Afecțiuni maligne: leucemia acută promielocitară, cancerul gastric, mamar, pulmonar şi pancreatic
- HTA malignă.

5) Hipersplenismul

Toate celulele sângelui trec din sectorul circulant (intravascular) în sectorul tisular, la nivelul capilarelor din orice organ sau țesut în momentul când fiecare celulă sanguină a ajuns la sfârşitul duratei de viață. În spațiul pericapilar, aceste celulele sunt fagocitate de macrofage. Deci, acest fenomen al finalității celulelor sanguine se petrece în tot corpul.

Splina participă în acest proces de hemoliză fiziologică la fel ca oricare alt organ. Are funcțiile cele mai importante în apărarea imună, fiind cel mai mare ganglion şi anatomic singurul racordat direct la circulația sanguină sistemică (în timp ce toți ceilalți ganglioni primesc vase sanguine colaterale de la organele din vecinătatea lor).

În afecțiunile însoțite de splenomegalie, concomitent cu creşterea masei organului ce măreşte fizic şi spațiul de filtrare al sângelui ce trece din arteriolele pulpei albe în sinusoidele pulpei roşii (unde se efectuează “purjarea sângelui”, constând în reținerea de către macrofage a tuturor celulelor sângelui cu defecte sau la sfârşitul duratei lor de viață) se măreşte funcțional şi capacitatea de captare şi distrugere chiar şi a celulelor normale, rezultând monocitopenie (anemie, leucopenia, trombocitopenie), bicitopenie sau pancitopenie.

Splenomegalie cu hipersplenism apare în:

- Afecțiuni infiltrative (sindroame mieloproliferative, limfoame maligne, tezaurismoze)
- Afecțiuni inflamatorii sistemice
- Hipertensiune portală (ciroza hepatică)
- Idiopatic (boala Banti)

Principii generale de diagnostic pozitiv al anemiilor hemolitice

Tabloul clinic şi paraclinic este diferit în funcție de tipul de AH (dobândită sau congenitală) deoarece hemoliza în cele două tipuri are caractere particulare. AH dobândite evoluează acut (cât timp acționează factorul etiologic) pe când AH congenitale evoluează cronic în pusee repetate (cât timp supraviețuieşte pacientul) cu debut insidios şi manifestări moderate.

I. Hemoliza acută
  1) Tabloul clinic
    - astenie fizică ce apare brusc
    - stare de rău general
    - febră, frisoane repetate
    - cefalee, agitație psihomotorie
    - dureri abdominale ce pot simula un abdomen acut
    - dureri lombare
    - icter flavinic (fără prurit)
    - oligo-anurie cu urini roşii
    - scaune hipercrome
  2) Tabloul biologic
    - hematologic periferic:
      - anemie normocromă, normocitară
      - reticulocitoză intensă (peste 500 000-mm^3, 5%)
      - leuco-trombocitoză
    - hematologic central:
      - hipereritroblastoză medulară (în "ciuburi")
    - bioumoral sangiun:
      - hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată)
      - hemoglobinemie peste 20 mg/dl (N=5mg/dl)
      - hipersideremie peste 150 µg/dl
      - hipohaptoglobinemie (N=100 mg/dl)
    - urinar:
      - hemosideremie

II. Hemoliza cronică
  1) Tabloul clinic
    - paloare anemică cu subicter (scleral) cronic

- icter (deci şi tegumentar în puseele de hemoliză) fără prurit
- splenomegalie (în AH congenitale) asociată uneori cu hepatomegalia,
  scaune şi urini hipercrome
- în AH congenitale severe, în plus pot exista :
    - deformări ale oaselor spongioase (prin hiperplazia măduvei hematopoietice)
    - fracturi patologice
    - litiază biliară
    - ulcere cronice gambiere (mai rar)

2) Tabloul biologic
- hematologic periferic:
    - anemie normocromă, normocitară (dar în unele forme de AH-microsferocite)
    - reticulocitoză moderată (1,5%-5%)
    - episoade de megaloblastoză eritrocitară (secundar epuizării rezervelor de vitamin B12 şi folaţi prin consum crescut)
    - episoade de pancitopenie (prin aplazie medulară tranzitorie)
    - durata de viaţă a GR marcate cu Cr este scăzută
- hematologic central:
    - eritroblastoză medulară (normal procentul de eritroblaşti este de 20-40%)
- bioumoral sanguine:
    - hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată)
    - hemoglobina plasmatică peste 5mg/dl
    - hipohaptoglobinemie
    - sideremie peste 150µg/dl
- urinar:
    - lipsa bilirubinei în urină (icter acoluric)
    - urobilinogenurie

Sinteza diagnosticului

Printr-o caracterizare esențială a parametrilor de diagnostic pozitiv în toate AH, indiferent de etiologia sau mecanismul lor de producere, diagnosticul pozitiv se bazează din principiu pe două categorii de semne principale:

1. Semne de hiperdistrugere a GR
    a) anemie normocromă, subicter sau icter
    b) bilirubina indirectă (neconjugată) crescută (de peste 3 ori mai mare decât limita normală)
    c) scăderea haptoglobinei plasmatice (proteina transportoare a bilirubinei indirecte)
    d) fierul seric crescut
2. Semne de regenerare compensatorie a GR
    a) creşterea reticulocitelor în sângele periferic (peste 150 000/mm³; 1,5%)
    b) hiperplazia eritroblastică medulară ("cuiburi" de eritroblaşti).

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice cu:

1. Anemia posthemoragică acută cu sângerări în țesuturi (hematoame) sau în cavități închise. În aceastea apare reticulocitoză şi icter de resorbție dar durata de viață a GR este normală.
2. Mioglobinuria din distrucțiile musculare întinse care nu evoluează cu anemie.
3. Anemia megaloblastică în care există subicter (prin hemoliză intracapilară a megalocitelor) dar anemia este aregenerativă (reticulocitele sub 50 000/mm³; sub 0,5%)
4. Reticulocitoza din cursul tratamenelor cu fier, vitamina B12 sau acid folic dar anemiile sunt feriprive, respectiv megaloblastice.
5. Afectiuni icterice cu hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ca:
    - hipercolalemia familial Gilbert
    - hiperbilirubinemia neconjugată restantă posthepatită acută

dar în acestea nu există reticulocitoză şi testele de fragilitate eritrocitară sau morfologia eritrocitară sunt normale.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT ÎN ANEMIILE HEMOLITICE

I. TRATAMENTUL AH CONGENITALE (CORPUSCULARE)

1. În episoadele de hemoliză:
   - Trasfuzii cu masă eritrocitară în caz că anemia devine severă (Ht sub 20%, sau Hb scade sub 8g/dl) cu scopul prevenirii deglobulinizării totale (care este totală prin hipoxemia generală dar mai ales cerebrală şi cardiacă)

2. În afara episodului hemolitic:
   - Splenectomia (deoarece prin aceasta se ameliorează durata de viață scăzută a GR). Aceasta predispune însă pacientul la infecții severe (mai ales la copii), în special cu pneumococ (septicemia pneumococică). De aceea, preoperator se face vaccinarea antipneumococică şi postoperator se efectuează penicilinoterapia profilatică (ca în reumatismul articular acut).

II. TRATAMENTUL AH DOBÂNDITE

1. Tratament profilactic secundar = evitarea factorilor etiologici identificați pentru prevenirea unui alt episode în viitor (frig, substanțe toxice, medicamente, etc).
2. Tratamentul curativ al afecțiunii etiologice
   - infecțiile
   - leucemiile
   - limfoamele maligne
   - carcinoamele
   - HTA malignă
3. Tratamentul în AHAI necesită suplimentar şi alte măsuri:
   a) Corticoterapia: Prednison, per os, în doză de 1mg/kgcorp/zi până la normalizarea hemogramei, apoi se reduce progresiv până la 15mg/zi şi se continuă cu această doză până la negativarea testului Coombs (rezultate: ameliorarea în 66% din cazuri, remisiune completă în 5% din cazuri).
   b) Tratamente substitutive cu trasfuzii de masă eritrocitară pe cât posibil trebuie evitate şi se recomandă doar în:

- cazurile foarte grave, cu Ht sub 10% sau numărul GR sub 1,5mil/mm³, Hb sub 3g/dl, când masa eritrocitară izogrup A,B,O, Rh, trebuie să fie testată să fie compatibilă cu primitorul şi în privința altor antigene eritrocitare (mai ales i şi I).
- cazurile în care anticorpii din sângele bolnavului reacționează cu toate grupele de sânge (panaglutininici). În această situație GR de la donor trebuie spălate (masă eritrocitară spălată) pentru a îndepărta complementul de pe suprafața GR, după care se transfuzează la bolnav, concomitant cu administrarea i.v. de Hemisuccinat de hidrocortizon 600-800-1000mg/24h pentru a supresa reacția imunologică a bolnavului.

c) Gama-globulină i.v. în doze mari (0,5-1g/Kgcorp/zi, 5zile la rând) se recomandă la cazurile refractare sub tratamentul cortizonic. Gama-globulina blochează receptorii gama-Fc ai macrofagelor şi astfel GR sensibilizate scapă de acțiunea fagocitantă a macrofagelor.
d) Tratament imunosupresiv cu doze mici de citostatice (Azathioprină, Ciclofosfamidă, Clorambucil, 6-Mercaptopurina asociat cu Prednison 0.5mg/Kgcorp/zi se recomandă în special la cazurile de AHAI cu Ac la rece sau panaglutininici, care sunt mai rezistente la corticoterapie şi chiar la splenectomie. Cu această terapie imunosupresivă asociată se urmăreşte diminuarea mai rapidă a sintezei de anticorpi pentru a permite transfuziile de masă eritrocitară.
e) Plasmafereza se efectuează cu scopul purjării sângelui pentru îndepărtarea autoanticorpilor şi se recomandă la pacientii la care nici tratamentul imunosupresiv asociat (PDN+citostatic) nu a fost satisfăcător.
f) Splenectomia se recomandă în caz de eşec după 3-6 luni de corticoterapie cât şi existența sigură a hipersplenismului (probată prin testul de sechestrare splenică crescută a hematiilor marcate cu Cr^{51}). Rezultat: remisiune completă în 60% din cazuri. În caz

de contraindicație a splenectomiei chirurgicale, atunci se recomandă iradierea splinei.

PROGNOSTIC

Depinde de tipul AH, de contextual în care evoluează şi mijloacele terapeutice disponibile.

1. În AH congenitale prognosticul este bun in formele heterozigote şi rezervat în formele homozigote.
2. În AH dobândite, prognosticul este rău în AHAI şi bun în celelalte forme.

MESAJE FINALE

- Anemiile trebuie să fie recunoscute (diagnosticate) de orice medic (medicină de familie, medicină internă, boli infecțioase, cardiologie, chirurgie, ginecologie, etc.).
- Tratamentul anemiilor hemolitice trebuie să fie aplicat de către specialiştii hematologi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Petrov Ljubomiv, Cucuianu Andrei. Manual de hematologie. Ed. Casa Cărții de Ştiință Cluj Napoca, 1994. Anemiile hemolitice, pp.153-168.
2. Mut Popescu Delia. Hematologie clinică. Ed. Medicală Bucureşti, 1994. Anemiile hemolitice, pp.47-77.
3. Ungureanu G, Covic M. şi colab. Terapeutică Medicală. Ed. Polirom Iaşi, 2000. Anemiile hemolitice, pp. 471-478.
4. Ghiuru Rodica, Gavrilescu Cristina-Maria, Paraschiv Crânguța. Curs de semiologie şi patologie. Hematologie, Ed. "Gr.T.Popa" UMF Iaşi, 2005. Anemii hemolitice, pp. 49-96.